



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area  
Critica  
Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in  
Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**ENDOCARDITI INFETTIVE:  
CASISTICA DELLA CLINICA DI MALATTIE  
INFETTIVE AOUP NEL PERIODO  
GENNAIO 2006 – LUGLIO 2016**

CANDIDATO:  
Livia Pancaldi

RELATORE:  
Prof. Francesco Menichetti

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

# Indice

---

Introduzione .....	3
Definizioni .....	5
Epidemiologia .....	7
Fattori di rischio .....	10
Patogenesi .....	14
Eziologia .....	22
Quadro clinico .....	29
Complicanze .....	33
Diagnosi .....	36
Terapia .....	46
Terapia empirica delle Endocarditi Infettive .....	48
Terapia dell'Endocardite da <i>Staphylococcus</i> spp. ....	49
Terapia dell'Endocardite da Streptococchi viridanti e <i>S. gallolyticus</i> biotipo I .....	50
Terapia dell'Endocardite da <i>Enterococcus</i> spp .....	52
Terapia chirurgica nelle Endocarditi Infettive .....	54
Prognosi ed <i>outcome</i> .....	57
Endocardite nel paziente tossicodipendente .....	60
 Casistica della Clinica di Malattie Infettive AOUP .....	64
Analisi dei risultati .....	68
Endocarditi nel paziente tossicodipendente .....	104
Discussione .....	111
EI nel paziente tossicodipendente .....	127
Conclusioni .....	129
Bibliografia .....	136

# Introduzione

---

Il termine “Endocardite Infettiva” (EI) indica un processo infettivo che si sviluppa a carico dell’endocardio ed è caratterizzato dalla presenza di vegetazioni costituite da fibrina, piastrine e microrganismi. Le valvole cardiache, native o protesiche, rappresentano la sede di gran lunga più interessata, ma possono essere colpiti anche *devices* intra-cardiaci quali *pacemakers* o defibrillatori, difetti settali od endocardio murale.

Le origini dell’EI sono da ricercarsi in epoche molto antiche e le sue manifestazioni sono state più volte descritte nel corso dei secoli passati. Nonostante questo, soltanto a partire dalla seconda metà del ‘900 è stato possibile definirne un quadro completo e universalmente riconosciuto.

La prima evidenza scientifica di questa patologia risale probabilmente al 1646, anno in cui Lazare Rivière, professore di Medicina all’Università di Montpellier, riportava il caso di un paziente deceduto a causa di una patologia cardiaca sconosciuta alla cui autopsia si segnalava: “*In the left ventricle of the heart, round caruncles were found like the substance of the lungs, the larger of which resembled a cluster of hazel nuts and filled up the opening of the aorta*”. Tale descrizione, seppur non del tutto chiara, è presumibilmente da ascrivere ad una vegetazione aortica che si proietta nell’aorta stessa.<sup>1</sup>

Nel 1885 Sir William Osler presentò al *Royal College of Physicians* di Londra il primo saggio interamente dedicato alla “*Malignant Endocarditis*”, per molti aspetti tuttora valido.<sup>2</sup>

Nel 1931 Thayler introdusse per la prima volta il termine “Endocardite infettiva” al posto di “Endocardite batterica”, dato che era stato ipotizzato che anche *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, miceti e forse addirittura alcuni virus potessero generare questa malattia.<sup>3</sup>

Da allora le continue innovazioni in campo medico e chirurgico hanno permesso importanti progressi nella gestione diagnostico-terapeutica del paziente con EI, portando in ultima analisi ad un miglioramento della prognosi di questi soggetti. Nonostante questo, però, il quadro complessivo dell’EI è ben lungi dall’essersi stabilizzato. Sebbene il tasso di incidenza complessivo non sembri particolarmente cambiato negli ultimi decenni, la continua evoluzione delle caratteristiche epidemiologiche è evidente: *Staphylococcus aureus* è ormai l’agente eziologico prevalente nei Paesi industrializzati, dove si assiste ad un progressivo incremento dei “*healthcare-contacts*”; l’età media dei pazienti affetti da EI è in crescita, come anche è in aumento la prevalenza di soggetti portatori di protesi valvolari o *devices* intra-cardiaci, mentre decresce l’importanza della patologia reumatica o delle cardiopatie congenite nella genesi di EI nel giovane. Parallelamente, i progressi in ambito terapeutico e chirurgico e l’introduzione di innovative tecniche diagnostico-strumentali quali la Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati, la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

o l'Ecocardiogramma Trans-Esofageo Tridimensionale (ETE-3D) stanno modificando il *management* dei pazienti affetti da EI.

Malgrado ciò, l'EI continua ad essere caratterizzata da alti tassi di morbidità e mortalità e, sebbene sia considerata una patologia rara, è attualmente la sindrome infettiva *life-threatening* più comune dopo sepsi, polmonite e ascessi intra-addominali.

È stato stimato che nel 2010 l'EI sia stata responsabile della perdita a livello globale di addirittura 1,58 milioni di anni al netto della disabilità (DALYs- *Disability Adjusted Life Years*) intesi come somma tra anni di vita persi per decesso precoce e anni di vita vissuti con malattia o disabilità residue.<sup>4</sup>

Numerosi studi sono stati pubblicati recentemente in considerazione dell'evoluitività epidemiologica, clinica e terapeutica di questa sindrome, spingendo l'*European Society of Cardiology* (ESC) ad aggiornare le Linee Guida per il *management* dell'EI al 2015.

In questo contesto, vista l'esperienza della Clinica di Malattie Infettive di Pisa e il consistente numero di Endocarditi trattate nell'ultima decade, l'obiettivo di questo lavoro è un'analisi dei dati ottenuti dalla revisione delle cartelle cliniche dell'Unità Operativa, al fine di apportare il contributo dell'esperienza Pisana alla comunità scientifica ed accrescere le conoscenze comuni su questa patologia infettiva. I risultati di questa analisi saranno quindi confrontati con quelli forniti dalla Letteratura, con particolare riferimento alle Linee Guida ESC pubblicate in Agosto 2015. Obiettivo secondario, ma non meno rilevante, sarà un'analisi dei processi attuati nella diagnosi e nella terapia delle EI al fine di individuarne eventuali punti critici e, di conseguenza, permettere un miglioramento dell'iter diagnostico-terapeutico e delle prestazioni future all'interno dell'AOUP.

# Definizioni

---

In passato le EI venivano distinte in “acute” e “subacute” sulla base del decorso della malattia non trattata.

La **forma acuta**, a rapida evoluzione, era caratterizzata da febbre elevata, segni di tossicità sistemica e leucocitosi; l’exitus si verificava entro sei settimane dall’esordio dei sintomi. Gli agenti eziologici principali erano *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *N. gonorrhoeae*.

La **forma subacuta** invece, che di solito colpiva soggetti affetti da cardiopatie congenite o acquisite, mostrava un decorso più lento: i pazienti presentavano febbre di basso grado, sudorazione notturna e sintomi sistemici blandi e aspecifici. L’exitus avveniva oltre le sei settimane dall’esordio e gli agenti eziologici più comuni risultavano essere gli Streptococchi viridanti.

Questa classificazione è ancora utile concettualmente, ma oggi si preferisce classificare le EI a seconda dell’eziologia, dato che uno stesso microrganismo può generare quadri clinici differenti e da questo dipendono scelta terapeutica, prognosi ed outcome del paziente.<sup>5</sup>

In accordo con le Linee Guida dell’*European Society of Cardiology* (ESC) del 2009 si definiscono:<sup>6</sup>

A. Distinguendo in base alla localizzazione dell’infezione e alla presenza di materiale intra-cardiaco:

1. **EI su valvola nativa (NVE)**

2. **EI su valvola protesica (PVE):**

- a. PVE precoce: PVE che insorge entro i 12 mesi dall’intervento cardiocirurgico; in passato il limite era considerato 2 mesi anziché 12.
- b. PVE tardiva: PVE che insorge dopo più di un anno dall’intervento cardiocirurgico.

3. **EI su devices intra-cardiaci (ICD) o Endoplastite:** EI che insorge su pacemaker (PM) o defibrillatore permanente.

B. Distinguendo in base alla modalità d’acquisizione:<sup>7</sup>

1. **EI acquisita in comunità:** EI diagnosticata al momento dell’ammissione (o entro 48 ore dall’ammissione) in un paziente che non soddisfi i criteri della EI associata alle cure (*healthcare-associated* EI).

2. **Healthcare-associated EI:** si distingue in:

- a. **EI nosocomiale:** EI che insorge in un paziente ricoverato da più di 48h al momento della manifestazione dei primi sintomi compatibili con EI.
- b. **EI non-nosocomiale healthcare-associated:** EI diagnosticata entro 48h dall’ammissione in un soggetto che sia ricorso a terapie o trattamenti in

ambiente sanitario tra cui: 1) terapia antibiotica o chemioterapia ev nei 30gg antecedenti il ricovero; 2) medicazione di ferite gravi nei 30gg antecedenti il ricovero; 3) emodialisi; 4) ricovero >48h nei precedenti 90gg; 5) residenza in strutture sanitarie per lungo-degenti.

3. **EI associata all'abuso di sostanze per via endovenosa:** EI che insorge in assenza di altre sorgenti di infezione in un soggetto in tossicodipendenza attiva.

**C. EI attiva:**

1. EI con persistenza di febbre od emocolture positive; *oppure*
2. EI in un paziente che non ha ultimato la terapia antibiotica; *oppure*
3. EI con evidenza isto-patologica di infiammazione attiva su materiale chirurgico o autoptico.

**D. EI ricorrente:** episodi ripetuti di EI, distinti in:

- a) **Recidiva:** EI sostenuta dal medesimo patogeno che si verifica dopo meno di 6 mesi dal precedente episodio;
- b) **Re-infezione:** EI sostenuta da un patogeno differente o dal medesimo microrganismo ma dopo più di 6 mesi dal precedente episodio.

# Epidemiologia

---

L'esatta incidenza delle endocarditi infettive è difficile da determinare, dato che si tratta di una malattia relativamente rara e con una diagnosi complessa, che viene gestita diversamente nelle varie realtà cliniche e i cui criteri diagnostici sono stati più volte modificati nel corso degli anni.

In uno studio di coorte eseguito in Spagna dal 2008 al 2015, l'incidenza delle EI viene stimata essere almeno 3,5 casi per 100.000 abitanti.<sup>8</sup> Un dato simile è riportato da un lavoro di Hoen et al. del 2013, che riporta un'incidenza variabile tra i 3 e i 9 casi/100.000 abitanti/anno.<sup>9</sup> Uno studio americano, invece, riporta un incremento d'incidenza nel periodo 2000-2011 da 11 a 15 casi/100.000 abitanti/anno.<sup>10</sup>

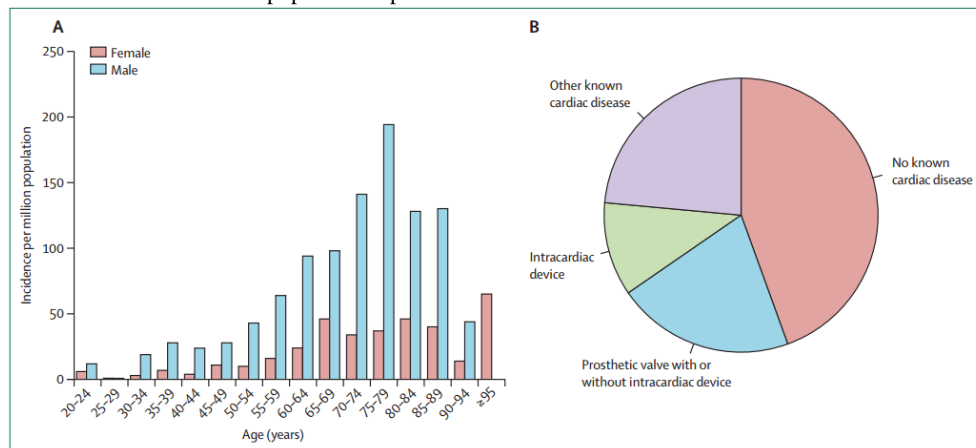
L'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età, raggiungendo i 20 casi per 100.000 abitanti/anno nei pazienti più anziani,<sup>11</sup> nei quali l'EI è più spesso associata alla presenza di materiale protesico cardiaco ed è più spesso dovuta a batteri provenienti dal tratto gastrointestinale.<sup>12</sup>

La modificazione della distribuzione delle EI in funzione dell'età potrebbe essere spiegata da numerosi fattori. Innanzitutto, è stato documentato il declino della cardiopatia reumatica e delle cardiopatie congenite non trattate e quindi delle EI nel giovane; infatti queste patologie fino agli anni '70 rappresentavano i maggiori fattori predisponenti. In secondo luogo è da sottolineare il trend in crescita della sopravvivenza nella popolazione generale che porta a: incremento della prevalenza di soggetti affetti da patologie croniche (diabete mellito, insufficienza renale cronica, cardiopatia ischemica cronica, etc), aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da cardiopatia reumatica o cardiopatie congenite ed incidenza sempre maggiore di alterazioni degenerative delle valvole cardiache, importanti fattori di rischio per lo sviluppo di IE. In aggiunta, sono sempre più frequenti gli interventi di sostituzione valvolare e le procedure invasive diagnostico-terapeutiche, con conseguente aumento del rischio batteriemico.<sup>9</sup>

L'età media dei pazienti con diagnosi di EI è quindi in progressivo aumento: da meno di 30 anni nel 1926 si è passati ad una media attuale di 57,9 anni, con più del 50% dei pazienti di età superiore a 50 anni.<sup>13</sup>

Il rapporto maschi/femmine è di circa 2:1, con età media maschile leggermente maggiore di quella femminile: è stata registrata una differenza di circa 6-7 anni.<sup>5</sup>

**Figura 1:** Distribuzione dell'incidenza di EI in base ad età, sesso e alterazioni strutturali cardiache note in uno studio di popolazione pubblicato sul The Lancet nel marzo 2016.<sup>14</sup>



Streptococchi e Stafilococchi sono responsabili di circa l'80% delle EI.<sup>9</sup> L'incidenza delle forme a decorso acuto è in progressivo aumento: nei paesi industrializzati si è passati dal 20% dell'era pre-antibiotica al 75% attuale;<sup>15</sup> in parallelo si osserva un progressivo aumento delle EI da *Staphylococcus aureus*, che ormai prevale sugli Streptococchi viridanti.<sup>13,16-18</sup> Questi dati sono da correlare anche con l'emergere di una forma relativamente nuova di EI, la 'Healthcare-associated EI', dovuta al diffondersi di tecniche diagnostico-terapeutiche quali il cateterismo vascolare, l'emodialisi, l'alimentazione parenterale totale o l'uso di devices intra-cardiaci (PM, ICD): in uno studio del 2009 pubblicato dal *National Institute of Health* (NIH)<sup>16</sup> il 34% delle EI su valvola nativa non associate a tossicodipendenza erano Healthcare-associated, con una distribuzione pressochè paritaria tra EI nosocomiali e non-nosocomiali; il patogeno più frequentemente isolato risultava *S. aureus*, responsabile di oltre il 25% delle EI,<sup>17</sup> con infezioni da *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) in aumento.

Uno studio di coorte che ha arruolato 2.781 pazienti con diagnosi certa di EI, pubblicato da Murdoch et al nello stesso anno<sup>13</sup>, oltre a confermare la prevalenza eziologica di *S. aureus*, riportava un 92% di isolamenti da emocoltura: *S. aureus* nel 31% dei casi; seguivano Streptococchi viridanti, nel 17% dei casi; in ordine di frequenza poi si ritrovavano: *Enterococci* spp. e *Stafilococchi* coagulasi-negativi (11% ciascuno), *S. gallolyticus* biotipo I (7%), altri streptococchi (5%), batteri Gram- non-HACEK e HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) e miceti: 2% ciascuno. In un ulteriore 3% di EI venivano isolati patogeni differenti da quelli sopramenzionati e nell'1% dei casi l'eziologia risultava polimicrobica; infine nell'8% dei casi le emocolture rimanevano negative.

Secondo numerosi studi oltre il 70% delle endocarditi infettive colpisce valvole native (NVE): la valvola più frequentemente interessata è la mitrale, che risulta coinvolta nel 28-45% dei casi; la valvola aortica è colpita nel 5-36% dei casi, mentre un coinvolgimento bi-



valvolare mitro-aortico si ha nello 0-35% dei casi. Le sezioni destre del cuore sono interessate meno frequentemente (5-10% dei casi<sup>19</sup>), con un coinvolgimento della tricuspide stimato tra lo 0 e il 6% dei casi, quasi sempre associato all'utilizzo di sostanze stupefacenti EV, e della polmonare in meno dell'1% dei casi.<sup>5</sup>

Le endocarditi su valvola protesica (PVE) rappresentano invece il 7-25% di tutti i casi di EI certa e generalmente colpiscono fasce d'età leggermente superiori a quelle sopra descritte. Il rischio di sviluppare una PVE si mantiene massimo durante i primi 12 mesi post intervento, con picco d'incidenza al secondo mese e sembra essere aumentato da numerosi fattori, tra cui sesso maschile, precedente storia di NVE ed intubazione prolungata.

Il tipo di valvola protesica utilizzata non sembra essere un fattore rilevante: probabilmente le protesi meccaniche sono a maggior rischio di infezione durante i primi tre mesi post-operatori, mentre quelle biologiche lo divengono dopo circa un anno, quando cioè inizia la degenerazione dei foglietti valvolari; comunque sia, il tasso cumulativo d'incidenza di EI nei due tipi di protesi si eguaglia a partire dal quinto anno.<sup>20</sup>

Le PVE vengono classicamente distinte in '*early*' e '*late*' in relazione al tempo trascorso tra l'intervento chirurgico e l'insorgenza della malattia.

La PVE viene definita precoce (*early*) quando si verifica entro il primo anno dall'intervento di sostituzione valvolare; è generalmente dovuta ad una infezione intra-operatoria della protesi o ad una complicanza post-operatoria precoce che determini batteriemia. Gli agenti eziologici predominanti sono *S. aureus*, in specie nei primi due mesi, stafilococchi coagulasi negativi o CNS, particolarmente importanti tra i 2 e i 12 mesi, miceti e batteri gram-negativi, mentre sono rare le infezioni da Streptococchi viridanti.

Si definisce invece tardiva (*late*) una PVE che si verifica dopo un anno dall'intervento; trascorso questo intervallo di tempo sia la porta d'entrata che il tipo di microrganismo sono simili a quelli riscontrabili nelle NVE acquisite in comunità.<sup>21</sup>

# Fattori di rischio

---

I fattori di rischio possono essere schematicamente suddivisi in:

1. fattori di rischio legati al paziente;
2. fattori di rischio cardiaci;
3. comorbidità.

## 1. Fattori di rischio legati al paziente:

- *Età > 60 anni*: come già detto, l'incidenza di EI aumenta con l'aumentare dell'età, raggiungendo i 20 casi ogni 100.000 abitanti all'anno per soggetti tra 75 e 79 anni.<sup>11</sup>

- *Sesso maschile*: con rapporto M:F=2:1.<sup>5</sup>

- *Tossicodipendenza (TD)*: l'abuso sostanze per via endovenosa (ev) aumenta il rischio di batteriemia da microrganismi presenti a livello cutaneo, componenti della flora orale\* e contaminanti presenti nel materiale iniettato o sulla superficie delle siringhe.<sup>22</sup> Inoltre, componenti particolate della sostanza iniettata potrebbero andare a danneggiare direttamente l'endotelio delle valvole cardiache, *in primis* della tricuspide, ma anche delle valvole sinistre del cuore se di dimensioni tali da superare il filtro polmonare.<sup>23</sup> I tossicodipendenti sono la categoria a maggior rischio di EI recidivanti/ricorrenti e ad eziologia polimicrobica.<sup>5</sup>

L'infezione da HIV aumenta di circa 4 volte il rischio di EI nei TD, con incidenza che correla in maniera inversamente proporzionale alla conta dei linfociti CD4<sup>+</sup>.<sup>24</sup>

- *Scarsa igiene orale - edentulia*: la presenza di foci dentari aumenta il rischio di EI da patogeni contaminanti della flora orale, primi tra tutti *S. viridans*.<sup>25</sup> Mentre l'utilizzo giornaliero dello spazzolino non è considerato a rischio, procedure che comportino manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale del dente o perforazione della mucosa orale possono aumentare l'incidenza delle EI.<sup>26</sup> L'indicazione alla profilassi antibiotica è comunque stata ristretta dalle Linee Guida ESC 2015 alle categorie ad altissimo rischio di EI, tra cui pazienti portatori di protesi valvolare, con storia di EI e con cardiopatie congenite cianotiche non trattate o trattate in cui si abbia la persistenza di materiale protesico intracardiaco.<sup>27</sup>

---

\* l'utilizzo della saliva come diluente della sostanza o "disinfettante" del punto di inoculo predispone alla batteriemia da componenti della flora orofaringea, inclusi *Haemophilus parainfluenzae*, *Eikenella corrodens* e *Streptococcus milleri*.

## 2. Fattori di rischio cardiaci:

Virtualmente ogni alterazione strutturale cardiaca può predisporre allo sviluppo di EI, specie se responsabile di turbolenza del flusso sanguigno; è importante sottolineare come però in circa il 50% dei casi l'EI si sviluppi in pazienti privi di patologia valvolare nota.<sup>9</sup>

- La *cardiopatía reumatica cronica*, principale fattore di rischio nell'era pre-antibiotica, è oggi responsabile di meno del 5% delle EI nei paesi industrializzati; rimane invece frequente fattore predisponente nei paesi economicamente depressi<sup>13</sup>.

- Le *cardiopatie congenite*: valvola aortica bicuspid, coartazione aortica, difetto del setto inter-ventricolare (VSD), tetralogia di Fallot, stenosi polmonare congenita e pervietà del dotto arterioso di Botallo sono presenti nel 6-24% dei casi di EI.

L'incidenza di EI nei pazienti con stenosi aortica o VSD è 20-30 volte superiore a quella della popolazione generale: rispettivamente 271 e 145 casi su 100.000 abitanti/anno. Meno importante sembra invece essere il rischio associato alla stenosi polmonare congenita.<sup>28</sup>

Secondo uno studio di Tribouloy et al. il 16% dei casi di EI su valvola aortica nativa è da ricondurre alla presenza di bicuspidia.<sup>29</sup> Sono colpiti più frequentemente soggetti di sesso maschile e l'età media è leggermente inferiore rispetto a quella sopra riportata: 45 vs 57,9 anni.

- Le *alterazioni degenerative delle valvole cardiache*, come ad esempio le calcificazioni dell'annulus mitralico o quelle secondarie ad aterosclerosi, sono responsabili del 30-40% di EI in pazienti senza patologie valvolari note, con un'incidenza che aumenta proporzionalmente all'età.<sup>5</sup> Come sopra ricordato, tali alterazioni potrebbero in parte spiegare lo shift nella distribuzione delle EI verso le età più avanzate.

- Il *prolasso della valvola mitrale* (PVM) ha un ruolo controverso nella genesi di questa patologia: mentre secondo alcuni Autori è addirittura alla base del 22% dei casi di endocardite<sup>30</sup>, altri sostengono che non comporti necessariamente un aumento del rischio a meno che non sia associato ad insufficienza mitralica moderata/grave<sup>31</sup>. Un recente studio pubblicato da Katan et al. afferma che l'incidenza di EI in pazienti con PVM è circa 8 volte maggiore rispetto a quella della popolazione generale e sale addirittura a 30-35 volte quella della popolazione generale, fino ad arrivare a 290 casi/100.000 abitanti/anno, qualora il PVM sia associato ad insufficienza valvolare.<sup>32</sup>

- La presenza di *valvole protesiche*: l'endocardite su valvola protesica complica tra l'1 e il 6% degli interventi di sostituzione valvolare e, come descritto precedentemente, a partire dal quinto anno post operatorio il tasso cumulativo di PVE è analogo per protesi meccaniche e bioprotesi. La contaminazione batterica intra- o peri-operatoria porta allo sviluppo di EI precoci, in cui il materiale protesico non ancora rivestito da endotelio, ma anzi ricoperto da coaguli e proteine della matrice è estremamente vulnerabile all'attacco dei microrganismi. In

questo caso l'infezione si sviluppa generalmente a livello della giunzione tra protesi ed endocardio, portando spesso alla deiscenza della valvola neo-impiantata e alla formazione di ascessi peri-valvolari, pseudoaneurismi o fistole; nelle EI tardive, invece, l'adesione batterica è favorita dai processi degenerativi a carico dei foglietti valvolari della protesi o delle strutture di sostegno.<sup>21</sup>

- La presenza di *dispositivi intra-cardiaci (ICD)*: i pazienti portatori di pacemaker (PM) o defibrillatore sono a rischio di EI o endoplastiti per vari motivi: sono più spesso soggetti anziani, affetti da patologie croniche e con importanti '*healthcare contacts*'; inoltre, la presenza di materiale eterologo intracardiaco facilita l'adesione e la proliferazione batteriche durante batteriemie transitorie; da ultimo, la tasca sottocutanea del pacemaker può infettarsi al momento dell'intervento o durante manipolazioni successive e i microrganismi possono determinare EI seguendo il decorso degli elettrodi intravascolari fino alle cavità cardiache. Secondo uno studio condotto dal RIEI (*Italian Registry of Infective Endocarditis*) l'incidenza delle endoplastiti su *devices* intra-cardiaci è in aumento, rappresentando attualmente il 14% di tutte le EI.<sup>33</sup> La prognosi di questo tipo di EI è grave e l'approccio medico-chirurgico con rimozione di tutto il materiale infetto è l'unica opzione che può rivelarsi curativa.

- *Pregressa EI*: secondo uno studio di follow-up delle durata di 15 anni, l'EI recidiva nel 4,5% dei casi.<sup>34</sup> Infatti, seppur dopo guarigione completa, una vegetazione sterile può permanere per anni sulla superficie valvolare favorendo una successiva adesione batterica. Come già detto la categoria a maggior rischio di EI recidiva/ricorrente è rappresentata dai tossicodipendenti.<sup>35</sup>

### 3. Comorbilità:

- *Emodialisi*: l'incidenza di EI nei pazienti emodializzati è stimata essere 308 casi ogni 100.000 abitanti/anno. I fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio in questi soggetti sono la degenerazione calcifica delle valvole cardiache, l'immunodeficienza e gli accessi intravascolari.<sup>36</sup>

- *L'infezione da HIV* comporta un aumento dell'incidenza di EI quando associata a utilizzo di droghe per via endovenosa. Secondo uno studio di Wilson et al. il rischio è massimo nelle fasi più avanzate di immunocompromissione (con linfociti  $CD4^+ < 200/mm^3$ ), mentre decresce per conte più elevate di  $CD4^+$ .<sup>24</sup>

Nei pazienti HIV+ che non abusano di sostanze, invece, l'EI rimane una patologia rara.<sup>37</sup>

- *Carcinoma coloretale (CCR) e Inflammatory Bowel Disease*: queste patologie predispongono alle batteriemie enterococciche e da *S. gallolyticus* biotipo I, responsabile quest'ultimo del 7% dei casi di EI. Nelle EI da *S. gallolyticus* biotipo I è indicata l'esecuzione di colonscopia per escludere neoformazioni colo-rettali.<sup>38</sup>

- La presenza di *neoplasie* predispone inoltre alla genesi di EI attraverso tre meccanismi principali: 1) modificazione dell'integrità anatomico-funzionale di alcuni distretti corporei con più facile traslocazione batterica; 2) maggior ricorso a tecniche diagnostico/terapeutiche invasive; 3) immunocompromissione tipica del paziente oncologico.
- Tra le comorbidità che portano ad un aumento dell'incidenza di EI sono poi da ricordare: *cardiopatía ischemica cronica, diabete mellito, insufficienza respiratoria cronica e BPCO, insufficienza renale cronica, cirrosi, etc.*

# Patogenesi

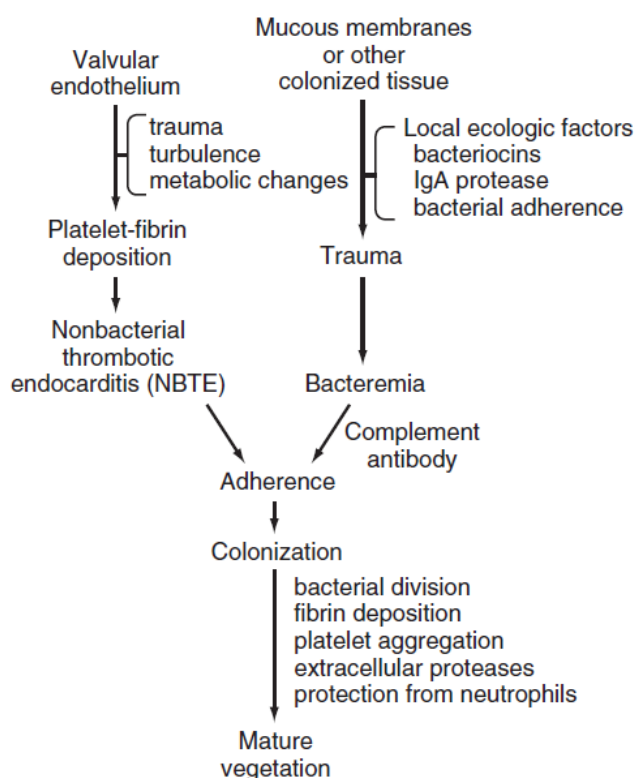
La patogenesi dell'EI non è ancora del tutto chiarita: la formazione della vegetazione sembra infatti essere solamente l'epifenomeno del susseguirsi di eventi tra loro indipendenti ed influenzati separatamente da numerosi fattori.

L'endotelio valvolare è estremamente resistente alle infezioni batteriche e fungine; ne consegue che senza un iniziale danneggiamento della superficie è quasi impossibile che possa avvenire l'adesione batterica.

Il substrato patogenetico delle EI è dunque costituito dalla NBTE (*Non Bacterial Thrombotic Endocarditis*), conglomerato di piastrine, globuli rossi e proteine della matrice che si forma a seguito del danno endoteliale. L'adesione dei batteri a queste "vegetazioni sterili" si verifica nell'arco di minuti, durante batteriemie transitorie.

La persistenza e la moltiplicazione dei batteri entro l'iniziale lesione endocardica porta all'estensione locale di quest'ultima ed al danno tissutale.

In alcuni casi può aver luogo la disseminazione ematogena di emboli settici che si localizzano in distretti differenti: polmone, rene, milza, cervello, etc.



**Figura 2:** patogenesi di Endocardite Infettiva<sup>5</sup>.

## **1. NTBE-Nonbacterial Thrombotic Endocarditis:**

Vari studi hanno evidenziato che è virtualmente impossibile indurre una EI in un animale da esperimento senza aver prima traumatizzato la superficie valvolare mediante l'inserimento di un catetere di polietilene in una delle cavità cardiache.<sup>39</sup>

Il danneggiamento dell'endotelio rappresenta dunque il primo passo per l'adesione e la proliferazione di eventuali microrganismi circolanti e può essere secondario ai più disparati stimoli stressogeni, inclusi: stati settici, reazioni da ipersensibilità, esposizione al freddo, alterazioni ormonali di vario tipo, stati di circolo iperdinamico, flusso ematico turbolento, etc.

Sulla superficie alterata si depositano piastrine, fibrinogeno, fibronectina ed altre proteine della matrice, che aderendo alla valvola vanno a formare la cosiddetta NBTE-*Non bacterial Thrombotic Endocarditis*.

Lesioni compatibili con NTBE sono state trovate in pazienti affetti da: patologie neoplastiche, in particolare carcinoma pancreatico, gastrico e polmonare; patologie croniche come l'uremia; patologie reumatologiche quali il lupus eritematoso sistemico (LES) e l'artrite reumatoide (AR); cardiopatie congenite e cardiopatia reumatica cronica.

Nonostante queste evidenze, ancora non è chiaro se la NBTE sia uno step imprescindibile alla genesi dell'EI nell'Uomo.<sup>5</sup>

## **2. Batteriemia transitoria:**

Una volta che l'endotelio sia stato danneggiato e si sia formata la NTBE, qualunque batteriemia, per quanto di minima carica o transitoria, può virtualmente portare all'insorgenza di EI; il rischio è tanto maggiore quanto maggiori sono l'entità del trauma e il grado di colonizzazione batterica della superficie lesa, il che renderebbe appropriata l'indicazione alla profilassi antibiotica in corso di procedure medico - chirurgiche invasive.

Le Linee Guida ESC 2015 hanno comunque ridimensionato il ruolo di tale profilassi alle procedure più invasive nei soggetti a maggior rischio di EI, ed enfatizzato il ruolo di misure preventive aspecifiche che dovrebbero essere seguite da tutti i soggetti e in tutte le situazioni, indipendentemente dalla presenza e dall'intensità dei contatti con l'ambiente sanitario.<sup>27</sup>

<b>These measures should ideally be applied to the general population and particularly reinforced in high-risk patients:</b>
• Strict dental and cutaneous hygiene. Dental follow-up should be performed twice a year in high-risk patients and yearly in the others.
• Disinfection of wounds.
• Eradication or decrease of chronic bacterial carriage: skin, urine.
• Curative antibiotics for any focus of bacterial infection.
• No self-medication with antibiotics.
• Strict infection control measures for any at-risk procedure.
• Discourage piercing and tattooing.
• Limit the use of infusion catheters and invasive procedure when possible. Favour peripheral over central catheters, and systematic replacement of the peripheral catheter every 3–4 days. Strict adherence to care bundles for central and peripheral cannulae should be performed.

**Figura 4:** Misure preventive non specifiche da seguire per i pazienti a rischio alto e moderato (e teoricamente valide per tutti i soggetti).

<b>Dental procedures</b>		
Antibiotic prophylaxis should only be considered for dental procedures requiring manipulation of the gingival or periapical region of the teeth or perforation of the oral mucosa	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Antibiotic prophylaxis is not recommended for local anaesthetic injections in non-infected tissues, treatment of superficial caries, removal of sutures, dental X-rays, placement or adjustment of removable prosthodontic or orthodontic appliances or braces, or following the shedding of deciduous teeth or trauma to the lips and oral mucosa	<b>III</b>	<b>C</b>
<b>Other procedures</b>		
Antibiotic prophylaxis is not recommended for respiratory tract procedures, including bronchoscopy or laryngoscopy, transnasal or endotracheal intubation, gastroscopy, colonoscopy, cystoscopy, vaginal or caesarean delivery, TOE or skin and soft tissue procedures	<b>III</b>	<b>C</b>

**Figura 3:** Indicazione alla profilassi per l'endocardite infettiva nei pazienti a rischio elevatissimo in relazione alla tipologia di procedura a rischio

### 3. Adesione e interazione batterio-piastrinica:

Il più delle volte la vegetazione si comincia a formare al momento in cui i batteri colonizzano i complessi fibrina-componenti piastrinici che compongono la NTBE. L'adesione e la successiva proliferazione batteriche portano all'innescio di un circolo vizioso in cui l'infiammazione locale e la risposta sistemica dell'ospite vanno in ultima istanza a facilitare la persistenza e la moltiplicazione dei microrganismi con conseguente incremento della lesione endocarditica.

Elementi chiave di questo meccanismo sono l'attivazione della via estrinseca della coagulazione, stimolata in certi casi direttamente dal patogeno,<sup>40</sup> il rilascio di citochine pro-infiammatorie da parte dei monociti adesi alla superficie valvolare e la progressiva attivazione endoteliale con conseguente liberazione di molecole chemotattiche ed esposizione di fattori di adesione.<sup>41</sup>

È stato documentato che i microrganismi che più tipicamente si associano ad EI aderiscono in maniera più rapida e stabile al tessuto valvolare alterato.<sup>42</sup> I meccanismi con cui questo avviene sono ancora in larga parte sconosciuti e variano notevolmente tra i patogeni:

- studi *in vitro* hanno messo in relazione la capacità di alcuni ceppi di Streptococchi viridanti a generare EI e la quantità di destrano presente alla loro superficie, suggerendo che tale polisaccaride, fondamentale anche per la genesi delle carie da *Streptococcus mutans*, possa essere un fattore di patogenicità nella genesi della patologia cardiaca.<sup>43</sup>
- Per la stessa classe di microrganismi studi successivi hanno messo in evidenza l'importanza di altre molecole: *FimA*, un'adesina extracellulare che media l'interazione tra i batteri e i



complessi piastrine-componenti della matrice della NTBE; *GspB*, una glicoproteina di membrana ricca in serina che lega direttamente le piastrine tramite GpIb; addirittura due prodotti fagici, *Pb1A* e *Pb1B*, sembrano facilitare l'adesione tra batteri e piastrine umane in un meccanismo mutualistico che si instaura tra fago e batterio.<sup>5</sup>

- *S.Aureus* è unico per capacità adesiva alle cellule endoteliali da cui viene fagocitato: ciò spiega la caratteristica quasi esclusiva di tale patogeno nel generare EI su valvole sane. Secondo alcuni Autori il ruolo chiave di questa interazione sta nel legame tra fibrinogeno e una o più *fibrinogen-binding proteins* batteriche.

In questo caso, l'adesione tramite altre strutture della matrice extracellulare, incluse fibronectina o proteine del collagene, sembra divenire fondamentale soltanto negli stadi successivi di persistenza e proliferazione batterica.

#### **4. Persistenza e moltiplicazione batterica**

Avvenuta la colonizzazione valvolare, i microrganismi devono sopravvivere ed eludere le difese dell'ospite: in questa fase è la stessa crescita della vegetazione endocarditica che, inglobando i patogeni, va a proteggerli sia dai comuni meccanismi immunitari che dagli antibiotici.

Sia Stafilococchi che Streptococchi possono indurre l'aggregazione piastrinica potenziandone l'attivazione e la degranulazione; in generale, è stato visto che tali fenomeni sono amplificati nei ceppi che più tipicamente si associano ad EI.<sup>44</sup> D'altro canto, però, le piastrine rivestono un ruolo fondamentale tra i meccanismi di difesa dell'ospite:<sup>45</sup> attraverso il contatto con la trombina, largamente disponibile nel contesto della vegetazione, rilasciano proteine ad attività battericida note come *Platelet Microbicidal Proteins* (PMPs); tali molecole, andando ad alterare la permeabilità della parete cellulare, risultano essere attive sulla maggior parte dei batteri Gram+ e secondo alcuni Autori anche sui funghi. La resistenza alle PMPs è una condizione decisamente più frequente nei ceppi isolati da pazienti con EI rispetto a quelli della stessa specie coinvolti in altre tipologie di infezioni.<sup>46</sup>

“Protetti” dall'ambiente esterno, i batteri proliferano indisturbati nel contesto della vegetazione, raggiungendo le  $10^9$ - $10^{11}$  CFU/g. di tessuto; è stato inoltre osservato che i microrganismi situati a maggior profondità riducono il loro metabolismo basale, rimanendo in uno stato “simil-quiescente” resistente a molti antibiotici.<sup>47</sup>

#### **5. Biofilm batterico**

L'interazione tra batteri, componenti della matrice extracellulare, piastrine ed endotelioцитi può esitare nella formazione del biofilm batterico, fattore che ulteriormente protegge i

microrganismi dall'immunità dell'ospite e dalla terapia antimicrobica: entro tale "struttura" i patogeni sono protetti dai normali meccanismi di difesa e sono da 10 a 1.000 volte più resistenti rispetto al fenotipo "singolo".

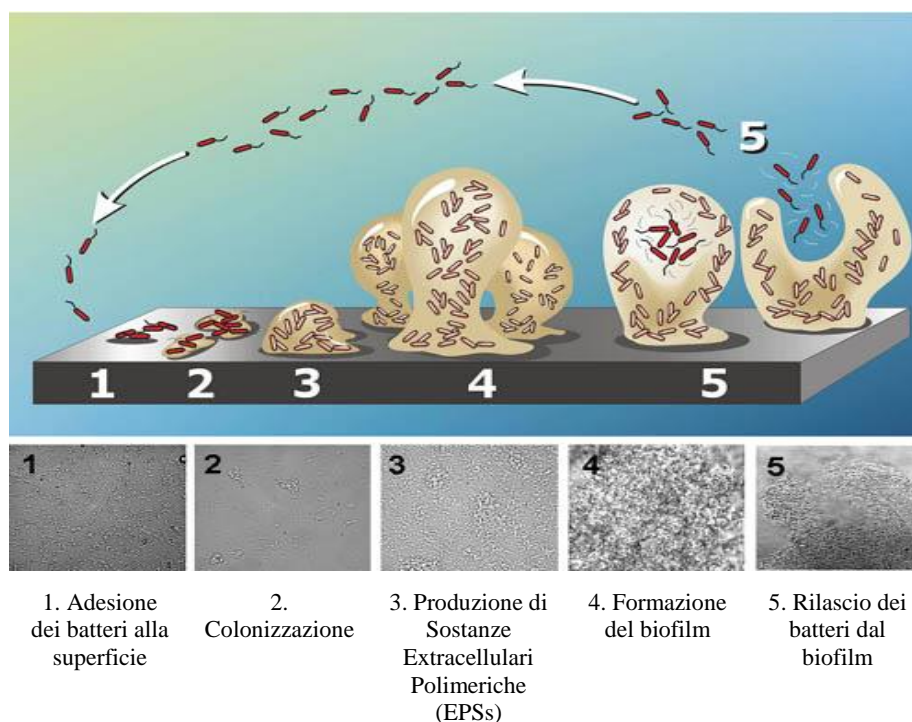
Il biofilm batterico può venirsi a creare su ogni superficie, viva o inerte, sebbene sia più frequentemente trovato su dispositivi medici quali cateteri vascolari o vescicali, protesi ortopediche od impianti dentari.

È costituito per quasi il 50% da Sostanze Extracellulari Polimeriche (EPSs) secrete dallo stesso patogeno: prevalentemente polisaccaridi, ma anche DNA libero extracellulare e proteine, ai quali vanno ad aderire batteri e frammenti cellulari dell'ospite. Per formare il biofilm i microrganismi comunicano fra loro attraverso molecole di segnale di cui essi stessi sono produttori e recettori, instaurando un dialogo molecolare differente nei Gram+ e Gram- chiamato *Quorum Sensing* (o QS, valore di soglia). Raggiunto il QS, si realizza una super-espressione di geni batterici che esita in un incremento di alcune funzioni biologiche, quali produzione di enzimi e/o tossine, che in ultima istanza portano ad un aumento della patogenicità.

Anche la fibronectina, secreta da cellule endoteliali, piastrine e fibroblasti in risposta alla lesione vascolare sembra avere un ruolo chiave nella genesi del biofilm; questa proteina può infatti legare contemporaneamente fibrina, collagene, cellule dell'ospite e batteri, facendo da "collante" tra i principali costituenti del biofilm e promuovendo il conseguente danno valvolare. È stato visto che i batteri che tipicamente si associano ad EI quali streptococchi o stafilococchi, ma anche *Candida* spp., esprimono il recettore per la fibronectina.<sup>48</sup>

Secondo alcuni Autori, poi, l'esposizione a concentrazioni ematiche sub-ottimali di agenti antimicrobici potrebbe andare direttamente a stimolare la produzione del biofilm da parte dei microrganismi adesi all'endotelio valvolare: nelle infezioni intravascolari da MRSA, l'esposizione *in vitro* a dosi di vancomicina inferiori alla MIC correla con un aumento della produzione del biofilm e, conseguentemente, con l'incremento dei tassi di fallimento terapeutico.<sup>49</sup>

**Figura 5:** La genesi del biofilm batterico:



## 6. Invasione e disseminazione locale e a distanza

L'invasione del tessuto e la formazione di microascessi sono i primi eventi caratteristici dell'EI e sembrano legati alla liberazione di sostanze tossiche batteriche.

L' $\alpha$ -tossina di *Staphylococcus Aureus*, ad esempio, è stata identificata come un fattore di patogenicità implicato appunto nella persistenza e nella proliferazione di tale patogeno soltanto dopo che è avvenuta la colonizzazione valvolare.

L'invasione e la disseminazione degli altri patogeni responsabili di EI probabilmente è sovrapponibile a quella di *S. aureus*, ma nella maggior parte dei casi è meno distruttiva.<sup>50</sup>

La frammentazione delle vegetazioni e la conseguente embolia settica è comune nelle EI ed è responsabile di molte delle manifestazioni sistemiche della malattia, anche se negli anni la percentuale di pazienti che presenta almeno un episodio embolico clinicamente evidente è passata dal 70-95% al 15-30%; in oltre la metà dei casi, però, si ha ancora evidenza patologica di embolizzazione, particolarmente a livello dei circoli renale, splenico, cerebrale e coronarico.

## 7. Il ruolo delle difese immunitarie dell'ospite

Il ruolo dei granulociti all'interno della vegetazione è sconosciuta. In maniera simile a quanto detto per le piastrine, l'attivazione dei globuli bianchi rappresenta un'arma a doppio taglio: si è infatti visto che la fagocitosi batterica da parte dei monociti porta alla liberazione

del Fattore Tissutale (TF), che come detto è un elemento chiave nella crescita della vegetazione;<sup>51</sup> in più, la presenza dei batteri induce un'importante risposta infiammatoria locale che esita nella produzione di citochine, molecole di adesione ed ancora TF con automantenimento del circolo.<sup>5</sup>

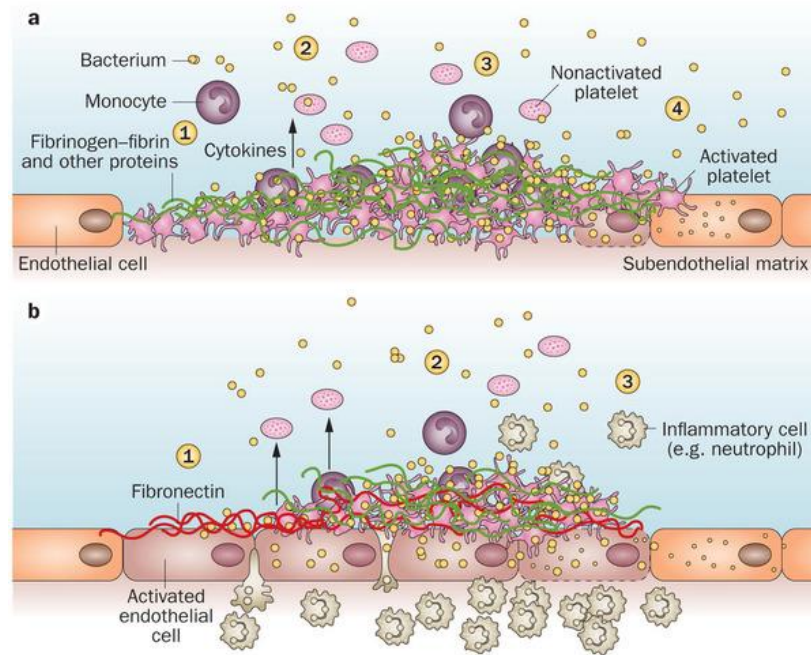
L'EI stimola sia la risposta immunitaria umorale che cellulo-mediata con conseguenti ipergammaglobulinemia, splenomegalia, aumento della conta dei macrofagi e produzione del Fattore Reumatoide, presente in circa il 50% dei soggetti con durata della malattia superiore a 6 mesi. Alti titoli di immunocomplessi circolanti possono essere misurati nella quasi totalità dei pazienti; il loro deposito insieme a proteine del Complemento rende ragione di alcune delle manifestazioni sistemiche dell'endocardite, quali la glomerulonefrite o i noduli di Osler.<sup>41</sup>

## **8. La patogenesi delle endocarditi su protesi valvolari**

Il meccanismo patogenetico alla base della formazione e della crescita di una vegetazione su una valvola protesica è del tutto analogo a quello finora descritto su valvola nativa, ma varia leggermente a seconda del tipo di protesi utilizzata.

Le leghe metalliche o il carbonio che costituiscono la valvola meccanica, infatti, non permettono l'adesione batterica a meno che non siano ricoperte da materiale trombotico; di conseguenza le infezioni si sviluppano prevalentemente alla giunzione tra il *sewing ring* e l'annulus perivalvolare e vengono spesso complicate dalla formazione di ascessi o leak paraprotetici.

Il tessuto umano o animale, suino o bovino, che costituisce le bioprotesi, al contrario, più spesso si infetta a livello delle cuspidi portando alla formazione delle classiche vegetazioni; in questo caso la perforazione o la rottura del foglietto valvolare sono più comuni delle complicanze perivalvolari.



**Figura 6:** La patogenesi dell'EI:

- A:** colonizzazione valvolare come conseguenza di un danno **meccanico**. 1) NBTE. 2) i batteri aderiscono al coagulo e lo colonizzano durante una batteriemia transitoria. I monociti adesi rilasciano TF e citochine. 3) aumenta l'attivazione e l'aggregazione piastrinica, con crescita della vegetazione. 4) invasione delle cellule endoteliali; i batteri fagocitati possono portare a lisi la cellula o persistere al suo interno eludendo le difese.
- B:** colonizzazione valvolare come conseguenza di un danno endoteliale **infiammatorio**. 1) le cellule endoteliali attivate esprimono integrine che legano la fibronectina plasmatica; batteri quali lo *S.Aureus* aderiscono a tale proteina. 2) i batteri vengono internalizzati e le cellule endoteliali rilasciano TF e citochine, favorendo l'attivazione della coagulazione e l'espansione della vegetazione. 3) i batteri fagocitati possono portare a lisi la cellula o persistere al suo interno eludendo le difese.

## Eziologia

---

Streptococchi e Stafilococchi sono responsabili dell'80% delle endocarditi. La distribuzione relativa degli agenti eziologici in uno studio pubblicato dal NIH Public Access nel 2009 era la seguente<sup>13</sup>:

Agente patogeno	Casi (%)
Staphylococcus	42
di cui aureus	31
CNS	11
Streptococcus	29
di cui Viridans Group Streptococci	17
Streptococcus gallolyticus biotipo I	6
Altri streptococchi	6
Enterococcus spp.	10
HACEK	2
Miceti	2
Altre specie	4
Emocoltura polimicrobica	1
Emocoltura negativa	10

Nel 71% dei casi l'infezione risultava acquisita in comunità, mentre il 29% è stata classificata come *healthcare-associated* EI, distinta in EI nosocomiale (14%) ed EI non-nosocomiale (9%). La distribuzione dei patogeni è risultata essere differente nelle varie forme, con una proporzione tra EI stafilococciche ed EI da streptococchi viridanti maggiore nelle *healthcare-associated* EI: infatti, tra i pazienti con infezione acquisita in comunità, il 34% aveva EI stafilococcica e il 23% EI da streptococchi viridanti, mentre i corrispettivi erano rispettivamente 70% e 1% nelle infezioni nosocomiali e 68% e 4% nelle non-nosocomiali.

Una *review* pubblicata a maggio 2016 da Vogkou et al. ha correlato l'agente infettivo responsabile delle EI con le classi specifiche di pazienti; da tale lavoro è emerso quanto segue<sup>52</sup>:

Special populations [cases]	Most common microbes
HIV [N=91]	<i>S. aureus</i> / <i>E. faecalis</i> / CoNS / VGS / <i>Pseudomonas</i> spp
Cardiac resynchronization therapy device [N=505]	<i>S. aureus</i> CoNS (equal rates) / <i>S. pneumoniae</i> / <i>E. faecalis</i>
Dialysis [N=233]	<i>S. aureus</i> / CoNS / <i>E. faecalis</i> / VGS / <i>P. aeruginosa</i>
Paediatric [N=1026]	<i>S. aureus</i> / VGS / CoNS / <i>Enterococcus</i> spp / <i>S. pneumoniae</i>
ICU [N=228]	<i>S. aureus</i> / Oral streptococci / Other Group D streptococci / <i>Enterococcus</i> spp / Gram (-) bacteria
Transplantation [N=27]	<i>Staphylococcus</i> spp / Polymicrobial / Fungi
Congenital heart defect [N=672]	VGS / <i>S. aureus</i> / CoNS / <i>S. bovis</i> / <i>Enterococcus</i> spp
Prosthetic valve [N=994]	CoNS / <i>S. aureus</i> / VGS / <i>Enterococcus</i> spp / <i>S. bovis</i>
Injectable drug user(s) (IDUs) [N=580]	<i>S. aureus</i> / VGS / CoNS / <i>Enterococcus</i> spp / <i>C. albicans</i>
Cross infection (healthcare associated) [N=495]	<i>S. aureus</i> / <i>E. faecalis</i> / VGS / <i>S. epidermidis</i> / <i>S. bovis</i>
Diabetic [N=309]	<i>S. aureus</i> / Other Group D streptococci / Oral streptococci / CoNS / <i>Enterococcus</i> spp
Critically ill [N=198]	<i>S. aureus</i> / <i>Streptococcus</i> spp / <i>Enterococcus</i> spp / CoNS / <i>Enterobacter</i> spp
Epidural abscess [N=6]	<i>S. aureus</i> / CoNS / <i>E. faecalis</i>
Immunocompromised (non HIV) [N=56]	<i>E. faecalis</i> / <i>S. aureus</i> / <i>Streptococcus</i> spp / <i>E. coli</i> / <i>K. ozaenae</i>

**Figura 7:** correlazione tra le caratteristiche del paziente con EI e l'isolato microbiologico. **CoNS:** *Coagulase Negative Staphylococci*; **VGS:** *Viridans Group Streptococci*

## Stafilococchi

### Endocarditi da *S. aureus*

*S. aureus* è il più comune agente eziologico delle EI su valvola nativa nel mondo industrializzato.<sup>7</sup> Probabilmente tale dato riflette la convergenza di due importanti cambiamenti: l'aumento complessivo del numero di pazienti a rischio di EI, pazienti anziani con patologie croniche o portatori di devices intracardiaci o vascolari ed il crescente numero di soggetti a rischio di batteriemia da *S. aureus* (pazienti con immunodeficit, diabete o IRC in emodialisi).

Uno studio pubblicato nel giugno 2016 ha evidenziato che:<sup>53</sup>

- le batteriemie da *S. aureus* (SAB: *Staphylococcus Aureus Bacteremia*) erano da ricondursi a contatti con l'ambiente sanitario in oltre l'85% dei casi, e tale dato era in aumento: dall'88,3% nel periodo 1988-1994 al 92% del 2005-2010;
- la prevalenza di MRSA era parallelamente aumentata dal 36,5% del 1988-1994 al 45,5% del quinquennio 2005-2010.
- La SAB si associava ad endocardite solamente nel 7% dei 1.692 pazienti inclusi nello studio.

Un' incidenza maggiore di EI correlata alla batteriemia da *S. aureus* è invece stata evidenziata da Le Moing et al.<sup>54</sup> in: tossicodipendenti (38%), pazienti con valvole protesiche

(33%) e pazienti con alterazioni degenerative delle valvole native (20%). Il 40% delle EI in corso di SAB sono però state riscontrate in soggetti senza anomalie cardiache note e con anamnesi negativa per abuso di sostanze.

*S. aureus* è l'unico patogeno in grado di aderire a valvole cardiache integre; il decorso dell'infezione, specie quando sono coinvolte le sezioni sinistre del cuore, è spesso fulminante con embolie settiche multiple e exitus in circa il 40% dei pazienti. Al contrario, le endocarditi tricuspali da *S. aureus*, tipiche dei tossicodipendenti, tendono ad avere un decorso più subdolo, ma con migliore risposta alla terapia antibiotica e tassi di letalità che si arrestano al 2-6%.<sup>5</sup>

### **Endocarditi da Stafilococchi Coagulasi Negativi (CNS)**

Gli stafilococchi coagulasi negativi, primo tra tutti *S. epidermidis*, sono classicamente associati ad endocarditi su valvole protesiche, anche se numerosi studi mostrano un' aumentata prevalenza anche per le EI su valvole native. Secondo un lavoro pubblicato nel 2008 in circa l'8% dei pazienti con NVE senza storia d'abuso è in causa un CNS.<sup>55</sup> L'avere *healthcare contacts* sembra essere il principale fattore di rischio per lo sviluppo di tale EI e il tasso di letalità appare sovrapponibile a quello delle EI da *S. aureus*.

*S. lugdunensis* è un patogeno emergente per le EI su valvola nativa: diversamente dagli altri CNS sembra infatti associarsi più frequentemente a NVE rispetto che a PVE ed è simile a *S. aureus* per caratteristiche di invasività locale e a distanza.<sup>56</sup> Al contrario di quest'ultimo, però, *S. lugdunensis* è sempre meticillino-sensibile.

## **Streptococchi**

### **Endocarditi da Streptococchi viridanti**

Gli Streptococchi viridanti (VGS: *S. sanguinis*, *S. mitis*, *S. mutans*, etc.) sono stati i principali patogeni responsabili di EI nel secolo scorso e lo sono ancora adesso nei Paesi in via di sviluppo.

In questo caso la malattia ha spesso decorso subacuto con sintomatologia aspecifica e nel 20% dei casi il paziente si presenta all'attenzione del medico per l'insorgenza di fenomeni embolici.

Nell'80% dei casi è riconoscibile una patologia cardiaca sottostante; numerosi studi hanno evidenziato l'associazione tra VGS-EI e prolasso della valvola mitrale.<sup>57</sup>

Il tasso di guarigione in pazienti con EI da streptococchi viridanti sensibili alle penicilline (MIC<0,125µg/ml) è superiore al 95%; i ceppi resistenti alle penicilline, classificati in 'parzialmente resistenti' (con MIC compresa tra 0,250 e 2µg/ml) e 'totalmente resistenti'



(MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/ml) sono in costante aumento. Secondo alcuni Autori più del 30% degli isolati di *S. mitis* e *S. oralis* sono oggi resistenti alle penicilline. Nonostante questo dato il decorso clinico e l'outcome di tali pazienti rimangono ottimi.<sup>27</sup>

### **Endocarditi da *S. gallolyticus* biotipo I (ex *S. bovis*)**

Secondo uno studio pubblicato dall'*American Heart Journal* *S. gallolyticus* biotipo I è responsabile del 4% delle EI e colpisce prevalentemente soggetti anziani con età media 65 $\pm$ 15 anni, prevalentemente di sesso maschile (70%) e senza anomalie valvolari note. L'associazione con tumori del colon, prevalentemente benigni, è stata riscontrata in oltre il 70% dei pazienti studiati, il che rende necessaria un'ulteriore indagine diagnostica con colonscopia ogni qual volta tale batterio venga isolato dal sangue.

Le endocarditi da *S. gallolyticus* biotipo I sono caratterizzate da vegetazioni di piccole dimensioni e basso tasso di complicanze intra-ospedaliere, con una mortalità paragonabile a quella degli Streptococchi viridanti.<sup>58</sup>

A differenza di *S. mitis* e *S. oralis*, più del 99% degli isolati di *S. gallolyticus* è ancora penicillino-sensibile.<sup>27</sup>

### **Altri streptococchi**

- ***S. pneumoniae*:** prima degli anni '40 tale batterio era responsabile del 10% delle EI, mentre oggi la sua prevalenza è scesa all'1-3%. Colpisce più frequentemente il cuore sinistro e la valvola aortica risulta coinvolta in circa il 70% dei casi. Il decorso dell'infezione è più spesso acuto, complicato da ascessi perivalvolari o pericardite e si accompagna in oltre due terzi dei casi a meningite purulenta. L'exitus avviene nel 50% dei pazienti.<sup>5</sup>
- ***Nutritionally Variant Streptococci*:** *Abiotrophia defectiva* e *Granulicatella* spp. sono ritenuti responsabili del 5% delle EI streptococciche. Non crescono nei terreni di coltura se non su quelli arricchiti con L-cisteina o piridossale (una delle forme di presentazione della vitamina B6) il che rende ragione al fatto che spesso tali microrganismi sono alla base di EI ad emocolture negative. Colpiscono più frequentemente pazienti con degenerazioni valvolari e danno origine ad infezioni a decorso subacuto. Per tale motivo, al momento della diagnosi le vegetazioni sono spesso maggiori di 10mm e circa il 50% dei pazienti necessita di intervento chirurgico; i tassi di recidiva, fallimento terapeutico e mortalità sono maggiori rispetto agli Streptococchi viridanti.<sup>59</sup>
- ***S. agalactiae* (group B streptococci):** causa rara di EI, colpisce generalmente pazienti con comorbidità quali diabete mellito, infezione da HIV, cardiopatia ischemica cronica, insufficienza epatica o renale e soggetti con storia di abuso di alcool. L'endocardite da

streptococchi del gruppo B si caratterizza per la presenza di vegetazioni di notevoli dimensioni e friabili\* che embolizzano a distanza in oltre il 50% dei casi, più spesso al circolo cerebrale; frequente è la formazione di ascessi perivalvolari che richiedono l'intervento chirurgico. Il tasso di letalità si attesta intorno al 15%.<sup>60</sup>

## Enterococchi

Gli Enterococchi sono frequentemente implicati nelle EI successive a batteriemie nosocomiali, secondarie a manovre ginecologiche nella donna ed urogenitali nell'uomo; nel 90% dei casi è in causa *E. faecalis* e soltanto nel 5% dei casi *E. faecium*. L'indicazione a prolungate terapie antibiotiche è giustificata dal fatto che tali patogeni sono spesso multi-resistenti. In maniera simile a quanto detto per *S. aureus*, soltanto il 10% delle batteriemie enterococciche si associa ad EI.<sup>61</sup>

Dato allarmante proviene da uno studio pubblicato nel maggio 2016 che rileva come negli ultimi 20 anni l'incidenza di questa patologia sia quasi raddoppiata, passando dal 6,4% all'11,1%.<sup>58</sup>

## Gruppo HACEK

Le endocarditi da componenti del gruppo HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*) rappresentano il 2% di tutte le EI. Hanno tipicamente un andamento subacuto e si caratterizzano per la presenza di vegetazioni estese e friabili, frequentemente complicate da embolia settica o scompenso cardiaco; spesso necessitano di intervento chirurgico.

## Bacilli Gram negativi non-HACEK

L'EI da batteri Gram negativi non-HACEK è rara, rappresentando circa il 30% delle EI da Gram negativi e meno del 2% di tutte le EI. La storica associazione all'abuso di sostanze per via endovenosa è oggi posta in discussione: vari studi infatti ne dimostrano la prevalenza in soggetti con importanti 'healthcare-contacts', ma anamnesi negativa per abuso di sostanze, piuttosto che nei tossidipendenti.<sup>62</sup> I batteri più frequentemente coinvolti sono *E. coli*, *Salmonella* spp. e *P. aeruginosa*, con incidenza maggiore nei portatori di protesi valvolari o devices intra-cardiaci. Il decorso della malattia è più spesso acuto, inferiore alle 6 settimane e lo scompenso cardiaco frequente, con tassi di letalità intra-ospedaliera che arrivano al 25%.

---

\* attribuito al fatto che i GBS non producono fibrinolisinasi.

Per questo motivo sono in genere raccomandati terapie antibiotiche prolungate e ricorso precoce all'intervento di sostituzione valvolare.

## Miceti

L'EI da funghi è rara, con una prevalenza che varia tra l'1 e il 10% a seconda degli studi ed un tasso di mortalità che supera il 50%.<sup>63</sup> I fattori di rischio correlati a questa malattia includono: immunocompromissione, tossicodipendenza, nutrizione parenterale, terapia antibiotica prolungata, presenza di valvole protesiche e recente intervento cardiocirurgico.

*Candida* spp. è responsabile del 53-68% delle EI fungine, con predominanza di *Candida albicans*. Quest'ultimo patogeno e *Aspergillus spp* sono più frequenti nelle infezioni 'health-care associated', mentre *Candida parapsilosis* e altre specie di miceti prevalgono nei pazienti che abusano di sostanze ev.

La prognosi nella gran parte dei casi è grave in rapporto a: 1) produzione di vegetazioni tipicamente molto grandi; 2) spiccata tendenza all'invasività locale; 3) frequente embolizzazione settica a distanza; 4) scarsa penetrazione degli antimicotici nel contesto della vegetazione; 5) finestra terapeutica ristretta della maggior parte di questi farmaci, con attività fungicida minima alle posologie non tossiche per il paziente.<sup>5</sup>

La guarigione è praticamente impossibile senza il ricorso alla cardiocirurgia e nonostante questo l'exitus è frequente.

## Endocarditi con emocolture negative

La prevalenza di EI ad emocolture negative varia a seconda degli studi, con un range compreso tra 2,5 e 31%.

Le EI ad emocolture negative sono classificate in 3 grandi categorie<sup>64</sup>:

- a) endocarditi batteriche con emocolture negativizzate da precedente trattamento antibiotico, generalmente dovute a patogeni tipici quali gli streptococchi o, meno frequentemente, stafilococchi o enterococchi.
- b) endocarditi da microrganismi con esigenze nutrizionali specifiche, come gruppo *HACEK*, *Nutritionally Variant Streptococci*, *Propionibacterium acnes* o *Candida* spp. In questi casi può essere utile prolungare il periodo d'incubazione dei flaconi di emocolture al fine di ottenere l'isolamento microbiologico.
- c) le "vere" endocarditi ad emocolture negative sono sostenute da microrganismi intracellulari che non possono essere isolati dal sangue con le comuni tecniche diagnostiche; più frequentemente da *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetti*, entrambe diagnosticabili con esami sierologici e/o di biologia molecolare e da *Tropheryma*

*whipplei*, diagnosticato solitamente con metodiche di biologia molecolare e solo su valvola espantata.

- d) le endocarditi non infettive sono rare, più spesso legate alla presenza di vegetazioni sterili della *Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis* (NTBE) nel contesto di neoplasie o patologie reumatiche sistemiche quali il Lupus o la Malattia di Bechet.

## Quadro clinico

---

Le manifestazioni cliniche dell'endocardite infettiva variano estremamente da paziente a paziente e rimangono in larga parte aspecifiche. Nel 1885, William Osler affermava: “*Few diseases present greater difficulties in the way of diagnosis than malignant endocarditis, difficulties which in many cases are practically insurmountable*”.<sup>2</sup> Più di 100 anni dopo, la diagnosi rimane ancora spesso dubbia o misconosciuta contribuendo ad un ritardo nella terapia e ad un aumento della letalità.

La sintomatologia, strettamente dipendente dalla virulenza del microrganismo coinvolto e dalle capacità di difesa dell'ospite, è il risultato dell'interazione tra quattro processi patogenetici: 1) il processo infettivo intracardiaco con le eventuali complicanze locali; 2) i fenomeni embolici, che possono virtualmente coinvolgere qualunque organo; 3) la batteriemia persistente e i relativi fenomeni di tossicità sistemica; 4) gli immunocomplessi circolanti e gli altri fenomeni immunologici.

Nelle forme ad andamento acuto, generalmente ad eziologia stafilococcica, l'esordio è improvviso e il decorso rapido, caratterizzato da febbre elevata, embolizzazione settica frequente e rapida progressione verso l'insufficienza cardiaca per rottura dei lembi valvolari o di corde tendinee. Contrariamente a quanto si pensava in passato, l'intervallo tra il *trigger* responsabile dell'iniziale batteriemia e l'insorgenza dei sintomi è breve, nella maggior parte dei casi inferiore alle 2 settimane.

Nelle EI ad andamento subacuto, tipicamente da Streptococchi viridanti, invece, l'esordio è subdolo, caratterizzato da febbre di basso grado intermittente, astenia, dimagrimento ed artralgie diffuse; sviluppandosi lentamente in un paziente solitamente anziano, talora cardiopatico o affetto da patologie croniche, l'EI può essere facilmente confusa con una riacutizzazione della patologia di base, una neoplasia o altre condizioni patologiche. In questo caso il ritardo diagnostico è più lungo, intorno alle cinque settimane.

L'EI andrebbe sospettata in tutti i pazienti con setticemia di origine sconosciuta o febbre in presenza dei fattori di rischio sopra riportati. Secondo le linee guida ESC 2009, è necessario sospettare EI in presenza di<sup>6</sup>:

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Soffio cardiaco da regurgito di nuova insorgenza;</li><li>2. Eventi embolici di origine sconosciuta;</li><li>3. Sepsis di origine sconosciuta, specie se sostenuta da batteri tipicamente associati ad EI;</li><li>4. Febbre: il segno più frequente di endocardite.</li></ol> <p>L'EI andrebbe sospettata in tutti i pazienti febbrili con:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• materiale protesico intra-cardiaco, come valvole protesiche, pacemaker o defibrillatore impiantabili;</li><li>• storia di pregressa EI;</li><li>• valvulopatia nota o cardiopatia congenita;</li><li>• altri fattori predisponenti per EI: immunocompromissione, tossicodipendenza, etc;</li><li>• recente procedura invasiva con rischio di batteriemia;</li><li>• scompenso cardiaco clinicamente manifesto;</li></ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- disturbo di conduzione di nuova insorgenza;
- emocolture positive con isolamento di un microrganismo tipicamente associato ad EI o test sierologici positivi per infezione cronica da *Coxiella Burnetii* (i ritrovamenti microbiologici potrebbero precedere le manifestazioni cardiache);
- fenomeni vascolari od immunologici: eventi embolici, Roth's spots, emorragie a scheggia subungueali, macchie di Janeway, noduli di Osler;
- segni/sintomi neurologici focali od aspecifici;
- evidenza di embolismo/infiltrazione polmonari (per l'endocardite destra);
- ascessi periferici (renale, splenici, cerebrali, vertebrali) di origine sconosciuta.

Lo studio di Murdoch et al. che ha analizzato più di 2.700 pazienti con diagnosi certa di EI ha evidenziato quanto segue<sup>13</sup>:

**Figura 8:** Presentazione clinica ed alterazioni laboratoristiche del paziente con EI

<b>Findings</b>	<b>No. (%) of Patients</b>
Fever, temperature >38°C	2322/2428 (96)
Splinter hemorrhages	213/2655 (8)
Osler nodes	77/2648 (3)
Janeway lesions	123/2650 (5)
Roth spots	50/2649 (2)
Vascular embolic event	456/2665 (17)
Conjunctival hemorrhage	122/2655 (5)
Splenomegaly	284/2662 (11)
New murmur	1068/2232 (48)
Worsening of old murmur	359/1787 (20)
Elevated ESR	1611/2645 (61)
Elevated C-reactive protein level	1632/2650 (62)
Elevated rheumatoid factor	138/2549 (5)
Hematuria	666/2587 (26)

La *febbre*, per quanto aspecifica, è forse l'elemento che maggiormente caratterizza l'EI: risulta infatti assente solamente nel 5% dei casi ed il più delle volte in relazione ad una precedente terapia antibiotica. Nelle EI la febbre si presenta generalmente con pattern remittente a rialzo termico serotino e raramente raggiunge temperature superiori ai 40°C. Il 50% dei pazienti va incontro a stabile defervescenza entro 3 giorni dall'inizio di una terapia antibiotica efficace ed il 90% entro le prime 2 settimane; soprattutto se è in causa *S. aureus* questa tende a presentarsi al termine delle due settimane. Se il patogeno isolato è sensibile alla terapia in atto, la persistenza della febbre oltre a tale periodo deve porre il sospetto di un'infezione metastatica, di una complicanza locale della patologia o di una reazione da ipersensibilità alla terapia farmacologica.

Un "rumore aggiunto" rilevabile all'auscultazione cardiaca è presente in oltre l'85% dei casi: nel 48% dei pazienti è rilevabile un *soffio de novo*, mentre nel 20% dei casi si assiste alla modificazione di un soffio già noto. In un paziente con diagnosi di EI una brusca modificazione dell'obiettività cardiaca potrebbe essere spia della rottura di una corda tendinea o della perforazione di un lembo valvolare, mentre in un soggetto con PVE

potrebbe indicare un parziale distacco della protesi conseguente all'estensione locale dell'infezione.

I segni che storicamente erano associati a EI sono oggi rari:

- L'*ippocratismo digitale* è presente nel 10-20% dei pazienti con malattia subacuta-cronica, e può recedere con le terapie.
- Le *emorragie a scheggia sub-ungueali* compaiono nell'8% dei soggetti ma, se presenti, sono fortemente diagnostiche.
- Le *petecchie* rimangono le manifestazioni cutanee più frequenti, essendo riscontrabili nel 20-40% dei casi di EI subacuta. Si presentano come piccole lesioni rosso-brunastre non improntabili che compaiono abitualmente a gettate successive sulla superficie anteriore del tronco e sulle mucose di cavo orale, faringe o congiuntive; conseguono a fenomeni vasculitici od a microembolizzazione e non si accompagnano ad alterazioni piastriniche od emocoagulative.
- I *noduli di Osler* sono piccole macule dolenti che si sviluppano prevalentemente sulle palme delle mani o sulle piante dei piedi, occasionalmente sull'eminanza tenar; generalmente non superano i 15mm di diametro, sono multipli ed evanescenti e tendono a scomparire nell'arco di ore - giorni. Rari nelle EI acute, si trovano nel 10-25% delle malattie a decorso subacuto.
- Le *macchie di Janeway* sono invece macule emorragiche indolenti che compaiono sulle palme delle mani o sulle piante dei piedi. Al contrario dei noduli di Osler, espressione di vasculite autoimmune, le macchie di Janeway indicano una micro-embolizzazione settica al distretto cutaneo e si ritrovano con maggiore frequenza nelle EI stafilococciche ad evoluzione acuta.
- I *Roth's spots* sono lesioni retiniche con aspetto a bersaglio, centro pallido circondato da un alone emorragico, localizzate solitamente nelle vicinanze del disco del nervo ottico.

La *splenomegalia*, presente nell'11% dei pazienti, è l'evidenza obiettivabile della diffusa iperplasia cui vanno incontro i follicoli linfatici in risposta alla batteriemia persistente; di conseguenza, sarà tanto più frequente quanto più lunga è la durata della malattia non trattata. Proprio per questo motivo la prevalenza di tale manifestazione sta calando in maniera importante nelle ultime decadi in cui il 75% delle EI sono a decorso acuto. Nonostante questo, la milza, rappresentando una delle principali sedi di embolizzazione, rimane uno degli organi più frequentemente coinvolti nelle manifestazioni sistemiche della malattia.

Le *manifestazioni muscolo-scheletriche* possono far parte della sintomatologia d'esordio o comparire più tardivamente nel decorso dell'infezione e possono essere mono-articolari,

oligo-articolari o diffuse. L'insorgenza acuta di artralgia o lombalgia intensa e localizzata può essere indice di una embolizzazione settica articolare o spondilodiscite.



# Complicanze

---

## Complicanze cardiache:

Lo scompenso cardiaco, comparendo nel 40-60% delle NVE, è la complicanza più frequente dell'EI e rappresenta la condizione più comune all'indicazione chirurgica. Lo scompenso complica più spesso le EI su valvola aortica, specialmente se da *S. aureus*, ed è generalmente dovuto all'insufficienza valvolare grave conseguente all'estensione locale del processo infettivo; in casi eccezionali può invece derivare dall'ostruzione valvolare determinata da una vegetazione "gigante".

La clinica e l'ecocardiografia giocano un ruolo fondamentale nella diagnosi di tale complicanza e l'intervento chirurgico precoce migliora l'outcome di questi pazienti.<sup>65</sup>

I livelli di *brain natriuretic peptide* (BNP) e delle troponine correlano con la prognosi, dato che lo scompenso cardiaco è il principale determinante della letalità intra-ospedaliera, a 6 mesi ed ad 1 anno dalla dimissione.

L'estensione perivalvolare è invece la principale causa del mancato controllo dell'infezione e va pertanto sospettata in ogni caso in cui la febbre persista nonostante una terapia antibiotica adeguata in assenza di altri dati obiettivabili.

Analogamente allo scompenso, rappresenta una delle più importanti indicazioni all'intervento chirurgico ma, nonostante questo, la mortalità legata a questa complicanza rimane alta, intorno al 40%.<sup>27</sup>

La formazione di ascessi perivalvolari complica il 10-40% delle EI e si verifica più frequentemente nelle EI aortiche, specie se su valvola bicuspidale.<sup>66</sup> L'estensione locale dell'infezione può anche andare a danneggiare il sistema di conduzione atrio-ventricolare determinando l'insorgenza di un BAV di III grado: ogni alterazione acuta del tracciato ECG deve essere considerata sospetta e deve richiedere un approfondimento diagnostico con un'ecocardiografia trans-esofagea, più sensibile e specifica della trans-toracica nella diagnosi delle complicanze perivalvolari.<sup>4</sup>

L'evidenza di ascesso perivalvolare è un'indicazione all'intervento chirurgico urgente; raramente, per ascessi molto piccoli non associati ad altre complicazioni, si può optare per un trattamento conservativo con stretto follow-up ecografico.

La formazione di fistole o pseudoaneurismi comporta di solito un danno valvolare imponente e complica circa l'1,6% di tutte le EI; in quasi metà dei casi è in causa *S. aureus*.

Raramente, l'erosione di aneurismi micotici del seno di Valsalva può portare allo sviluppo di tamponamento pericardico o fistole ventricolari.

## **Complicanze emboliche:**

Evidenze strumentali suggeriscono che, sebbene soltanto il 15-45% dei casi di EI venga complicato da un episodio embolico clinicamente manifesto, microembolismi silenti si verificano nella quasi totalità dei pazienti. Indagini di Risonanza Magnetica (RM) cerebrale, ad esempio, evidenziano alterazioni di segnale compatibili con aree ischemiche o emorragiche nell'81% dei soggetti,<sup>67</sup> con un'incidenza clinica di embolia cerebrale che si arresta al 12-14%.<sup>68</sup>

Da uno studio condotto dal SEI (*Italian Study on Endocarditis*) su oltre 1.450 casi di EI si evince che<sup>69</sup>:

- il 35% dei pazienti ha presentato almeno un evento embolico, ed il 10% di essi ne ha presentati almeno due.
- il 40% delle complicanze si è verificato entro il giorno in cui stata raggiunta la diagnosi; dopo la prima settimana di terapia il rischio embolico è calato drasticamente passando da 15,5 a 3,7 episodi/1.000 giorni-paziente. L'andamento temporale delle complicanze emboliche ha dunque descritto una curva gaussiana con picco d'incidenza il giorno in cui è iniziata la terapia.
- gli eventi embolici aumentano la mortalità correlata alle EI.
- la presenza di valvole protesiche, il coinvolgimento delle sezioni cardiache destre, vegetazioni maggiori di 13mm di lunghezza e l'infezione da *S. aureus* correlano con un aumento del rischio embolico.

### **1. Embolie sistemiche:**

Fenomeni embolici maggiori complicano il 25-50% delle EI e possono comparire in qualunque fase della malattia, rappresentando in alcuni casi la manifestazione d'esordio che porta il paziente all'attenzione del medico. I segni ed i sintomi che conseguono al distacco di una vegetazione variano notevolmente a seconda della dimensione del frammento embolizzato e del vaso che questo va ad occludere.

Gli infarti splenici, cui può seguire infarcimento emorragico, vengono riscontrati addirittura in circa la metà delle autopsie, ma rimangono generalmente silenti; raramente possono presentarsi con sintomatologia dolorosa acuta in ipocondrio sinistro, talora con irradiazione alla spalla. Nel 5% dei casi si può avere un ascesso splenico a partire da una embolia settica primitiva o da una secondaria insemminazione dell'area infartuata.

Il coinvolgimento del circolo coronarico si associa più frequentemente ad EI su valvola aortica e può determinare infarto miocardico acuto o insorgenza di aritmie.

Gli infarti renali possono presentarsi con macro o microematuria, ma raramente portano ad insufficienza d'organo. Anormalità negli esami di funzionalità renale sono comunque un

reperto comune, da mettere in relazione almeno in parte al deposito di immunocomplessi circolanti o ad un'eventuale tossicità da farmaci (in particolare aminoglicosidi, spesso farmaci d'associazione della terapia delle EI).<sup>70</sup>

Raro è il coinvolgimento dell'arteria centrale della retina con conseguente amaurosi improvvisa e quello dei circoli periferici (arteria femorale, brachiale, poplitea o radiale), più spesso legati ad infezioni fungine.

Le embolie polmonari caratterizzano le EI destre o le EI che complicano le cardiopatie congenite con shunt sinistro-destro; sono frequentemente la manifestazione d'esordio delle endocarditi tricuspidali del paziente tossicodipendente o delle infezioni dei *devices* intracardiaci. Alla tomografia computerizzata (TC) del torace si presentano come addensamenti rotondeggianti multipli, bilaterali ed asimmetrici, con un tipico aspetto "a palla di cannone".

## **2. Embolie centrali:**

Complicanze neurologiche sono riscontrabili nel 20-40% dei pazienti, con prevalenza maggiore in quelli che a causa dell'evento embolico vengono ricoverati in ambiente intensivistico; come detto in precedenza, però, sembra che la RM precoce possa evidenziare alterazioni del segnale in quasi tutti i soggetti affetti da EI, compresi quelli asintomatici.<sup>67</sup>

Nel 76% dei pazienti con complicanze neurologiche il coinvolgimento del SNC avviene prima dell'inizio della terapia antibiotica e nel 50% dei casi rappresenta il sintomo d'esordio dell'endocardite. L'infezione da *S. aureus*, la presenza di embolismi periferici e il coinvolgimento della valvola mitralica rappresentano variabili indipendenti che concorrono ad aumentare il rischio di tali manifestazioni.<sup>71</sup>

Microembolizzazioni dei *vasa vasorum* della tonaca media delle grandi arterie provocano i cosiddetti "*aneurismi micotici*"; queste anomalie, più tipiche delle EI streptococciche, si realizzano generalmente nei punti di biforcazione dell'arteria cerebrale media durante la fase acuta della malattia, ma si possono manifestare anche molto tempo dopo con cefalea, segni di irritazione meningeale o segni neurologici focali; sebbene piuttosto rara, una loro rottura può provocare emorragie subaracnoidee devastanti.

Lo sviluppo di deficit neurologici aumenta di 2-4 volte il tasso di mortalità dei pazienti con EI.

# Diagnosi

---

Il sospetto diagnostico di EI parte generalmente dall'identificazione di sintomi e segni compatibili in un paziente con anamnesi positiva per i fattori predisponenti sopraelencati: tossicodipendenza, cardiopatie congenite o acquisite, protesi valvolari, etc; la diagnosi, invece, si fonda nella maggioranza dei casi sulla positività delle emocolture e sul riconoscimento ecocardiografico delle vegetazioni valvolari.

## Esami di laboratorio

I routinari esami di laboratorio nel paziente con EI mostrano alterazioni piuttosto aspecifiche; rilievi comuni agli esami ematobiochimici includono<sup>5</sup>:

- anemia normocromica normocitica, più frequente nei *setting* di EI subacuta (90% dei casi);
- trombocitopenia (5%);
- leucocitosi, presente nel 20-30% delle EI, specialmente in quelle a decorso acuto; la leucopenia è invece una condizione rara, e quando presente si associa a splenomegalia e verosimile ipersplenismo.
- neutrofilia, associata o meno a leucocitosi;
- aumento degli indici di flogosi: la proteina C-reattiva (PCR) e la velocità di eritrosedimentazione (VES) risultano aumentate nel 60% dei pazienti;<sup>13</sup> il valore predittivo negativo di quest'ultimo dato è tale che in un paziente con funzione renale preservata, senza scompenso cardiaco o coagulazione intra-vascolare disseminata (CID) una VES normale depone contro la diagnosi di EI.

Nel 1997 Lamas et al proposero di aggiungere l'innalzamento dei valori di VES e PCR ai criteri minori di Duke, provando che tale modifica aumentava del 10% l'accuratezza diagnostica delle "EI possibili";<sup>72</sup> vista però l'estrema aspecificità di questi dati, soprattutto se trattasi di un paziente con patologie croniche, questa proposta non venne accettata<sup>4</sup>.

- ipergammaglobulinemia, presente nel 20-30% dei casi;
- il Fattore Reumatoide (FR: IgM-anti-Fc delle IgG) è aumentato nel 40-50% dei pazienti, specie in quelli con una durata di malattia superiore alle 6 settimane; alcuni Autori suggeriscono che il FR potrebbe avere un ruolo attivo nella patogenesi della EI bloccando l'opsonizzazione batterica IgG-mediata, stimolando la fagocitosi ed accelerando il danno microvascolare. Proprio per l'elevato valore predittivo positivo di

questo dato, la positività del FR è oggi considerata un criterio minore nella diagnosi di EI secondo i Criteri di Duke modificati.

L'esame delle urine può rilevare micro- o macro-ematuria, piuria e proteinuria. La presenza di cilindri eritrocitari, fortemente indicativi di glomerulonefrite, è considerata un criterio di Duke minore.

## **Diagnosi strumentale**

Le tecniche di *imaging*, ed in particolar modo l'ecografia, rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi, nella valutazione prognostica e nel follow up dei pazienti con EI.

### **Ecocardiografia**

L'ecocardiografia ha un ruolo tanto importante da essere considerata tra i criteri maggiori di Duke.

Nel sospetto di EI può portare a diagnosi l'evidenza ecografica di:

- a. una vegetazione, visualizzata come una masserella ecodensa adesa all'endocardio valvolare, murale oppure impiantata su materiale protesico;
- b. un ascesso o uno pseudoaneurisma;
- c. la nuova deiscenza di una valvola protesica.

La presenza di un *leak* periprotetico non precedentemente documentato deve porre il sospetto di EI anche in assenza dei reperti classici.

**Figura 9:** Schema riassuntivo sull'utilizzo dell'ecocardiografia nella diagnosi e nel trattamento di EI:

Early
Echocardiography as soon as possible (<12 h after initial evaluation)
TEE preferred; obtain TTE views of any abnormal findings for later comparison
TTE if TEE is not immediately available
TTE may be sufficient in small children
Repeat echocardiography
TEE after positive TTE as soon as possible in patients at high risk for complications
TEE 3–5 d after initial TEE if suspicion exists without diagnosis of IE or with worrisome clinical course during early treatment of IE
Intraoperative
Prepump
Identification of vegetations, mechanism of regurgitation, abscesses, fistulas, and pseudoaneurysms
Postpump
Confirmation of successful repair of abnormal findings
Assessment of residual valve dysfunction
Elevated afterload if necessary to avoid underestimating valve insufficiency or presence of residual abnormal flow
Completion of therapy
Establish new baseline for valve function and morphology and ventricular size and function
TTE usually adequate; TEE or review of intraoperative TEE may be needed for complex anatomy to establish new baseline

Non appena posto il sospetto di EI deve essere eseguito un ETT: se l'esame risulta negativo a fronte di sospetto clinico basso ed immagini di buona qualità, si debbono considerare altre ipotesi diagnostiche; è invece necessario effettuare un ETE in ogni caso di ETT negativo o dubbio in cui sussista un sospetto clinico elevato. L'ETE risulta poi fondamentale per escludere la presenza di complicanze perivalvolari nei casi in cui l'ETT sia positivo e per la valutazione del grado di disfunzione valvolare in pazienti potenzialmente candidati all'intervento chirurgico.

È inoltre giustificato un esame ecocardiografico in ogni paziente con batteriemia da *S. aureus* o da *Candida* spp. visto che entrambe le condizioni possono associarsi ad EI.

La sensibilità di queste metodiche nell'identificazione di una vegetazione su valvola nativa e protesica è rispettivamente del 70% e 50% per l'ETT e del 96% e 92% per l'ETE; la specificità dei due esami è simile, stimata intorno al 90%.

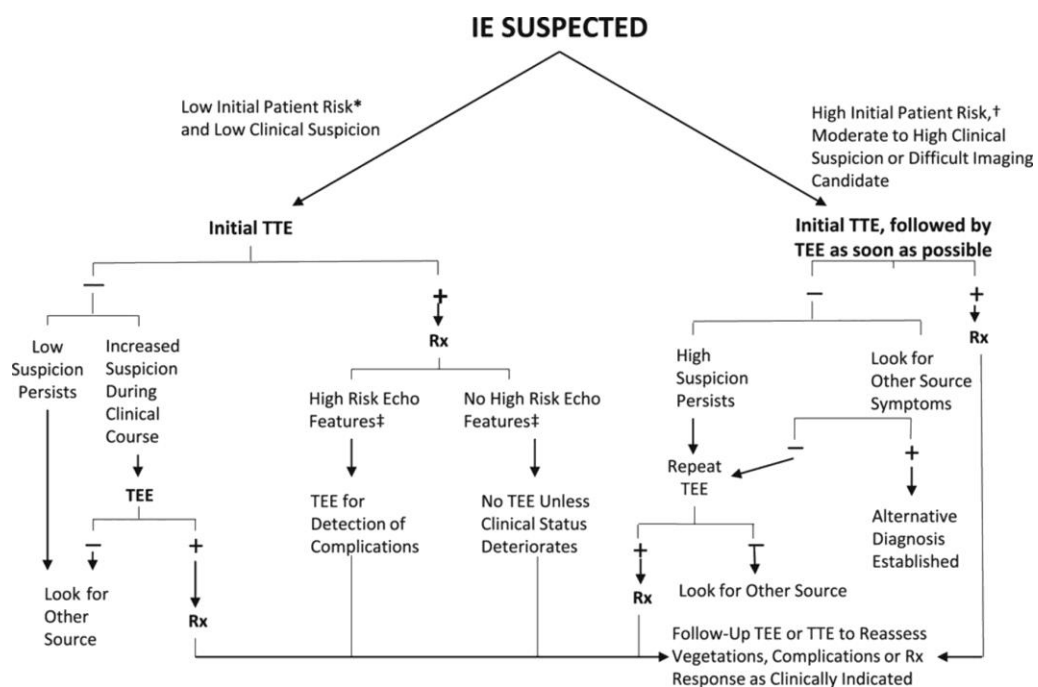
L'identificazione delle vegetazioni può essere difficoltosa nel caso di: lesioni valvolari pre-esistenti, quali degenerazioni calcifiche o prolasso della mitrale; valvole protesiche in rapporto agli artefatti possibili; vegetazioni inferiori ai 2-3mm; recente embolizzazione o EI non-vegetante.

La sensibilità del ETT nell'identificazione degli ascessi perivalvolari è del 50%, contro il 90% dell'ETE; di nuovo, la specificità è simile per le due metodiche e superiore al 90%.

Baddour et al hanno proposto alcune condizioni in cui l'ETE dovrebbe addirittura precedere o sostituire l'ETT, in quanto più sensibile e specifico:<sup>4</sup> 1) presenza di valvola protesica, specie in caso di protesi aortica o mitralica, più difficilmente visualizzabili con approccio trans-toracico; 2) presenza di *devices* intra-cardiaci (ICD); 3) anomalia valvolare pre-esistente, incluse vegetazioni sterili da pregressa EI; 4) pazienti con finestra acustica subottimale: obesi, con deformità toracica, sottoposti a ventilazione meccanica, etc.

Nei casi in cui sia l'ETT che l'ETE diano esito negativo ma il sospetto clinico persista è raccomandabile ripetere almeno uno dei due a distanza di 5-7 giorni. Viceversa, in caso di risultato positivo, il *follow up* con controlli ecografici seriati è fondamentale per valutare la risposta alla terapia, identificare precocemente alcune complicanze e stabilire la prognosi del paziente.

I pazienti con storia di pregressa EI sono considerati a vita ad altissimo rischio di ricorrenza, al pari di quelli con protesi valvolare o cardiopatia congenita non corretta. Anche al termine della terapia antibiotica l'ecocardiografia è dunque fondamentale per verificare variazioni della morfologia cardiaca, presenza di vegetazioni residue, frazione di eiezione ventricolare e grado dell'eventuale insufficienza valvolare residua. L'ETT, non invasivo e facilmente riproducibile, appare preferibile all'ETE in questo setting.<sup>4</sup>



**Figura 10:** Algoritmo per l'utilizzo dell'ecocardiografia nella diagnosi di EI.<sup>4</sup>

**\*Low Initial Patient Risk:** ad es. un pz con febbre ed un soffio cardiac precedentemente noto in assenza di altri segni/sintomi compatibili con EI.

**\*\*High Initial Patient Risk:** pazienti portatori di valvola protesica, con cardiopatie congenite, pregressa EI, soffio di nuova insorgenza, CHF o altri segni/sintomi tipici.

**\*\*\* High Risk Echo Features:** vegetazioni molto grandi o mobili, insufficienza valvolare, dubbio per estensione al tessuto perivalvolare, o disfunzione ventricolare secondaria.

Recentemente sta entrando nella pratica clinica di alcuni centri specializzati l'ETE tridimensionale (3D), che sembra avere una sensibilità maggiore dell'ETE specie nell'identificazione delle complicanze cardiache dell'infezione e del rischio embolico.<sup>73</sup> Per quanto promettente, il ruolo di questa metodica nella diagnosi e nel management dell'EI è ancora secondario.

### **Tomografia assiale computerizzata (TC)**

La TC può essere molto utile nella valutazione del paziente con EI definita o possibile soprattutto grazie alla sua ottima risoluzione spaziale. Ha infatti una sensibilità paragonabile all'ETE per quanto riguarda l'identificazione di ascessi perivalvolari e pseudoaneurismi ed è potenzialmente meglio di quest'ultima nella valutazione anatomica dell'estensione dell'infezione e delle sue complicanze locali sia su valvola nativa che protesica.<sup>27</sup> Ad oggi l'utilizzo della TC deve comunque seguire quello dell'ecocardiografia, potendo essere utilizzato, ad esempio, in aggiunta a tale metodica in corso di pianificazione chirurgica.

Il ruolo della TC non è però limitato alla definizione del livello d'interessamento cardiaco, ma anzi appare forse più importante nella valutazione sistemica del paziente con endocardite: nelle EI destre la TC-torace può evidenziare l'eventuale embolismo polmonare; in pazienti critici, in cui non è possibile eseguire una RM encefalo, la TC-cranio può identificare complicanze cerebrali; la TC addome con mezzo di contrasto può essere utile nel sospetto di infarto o ascessualizzazione splenici o embolizzazione in altri distretti.

### **Risonanza magnetica (RM)**

La RM è fondamentale per evidenziare le complicanze neurologiche tipiche dell'EI. Infatti, nonostante solo il 20-40% dei pazienti presenti sintomatologia associata, alterazioni dell'intensità di segnale, per lo più compatibili con aree micro-ischemiche, sono identificabili in oltre l'80% dei casi.

L'esecuzione precoce di RM encefalo in tutti i pazienti con EI possibile si è dimostrata fondamentale per aumentarne l'accuratezza diagnostica, in quanto aggiunge un criterio di Duke minore nei soggetti asintomatici con evidenza di embolia cerebrale. In uno studio di Duval et al. i risultati della RM encefalo hanno permesso la diagnosi di EI nel 30% dei pazienti con EI-non definita permettendo il passaggio da EI "possibile" a "certa" e da "rifiutata" a "possibile".<sup>67</sup>

L'esecuzione sistematica di RM addome evidenzia lesioni, più frequentemente spleniche, in un terzo dei pazienti; al contrario della RM encefalo, però, questo esame non è associato ad un incremento nelle diagnosi di EI.



## Indagini di medicina nucleare

Le tecniche di *imaging* nucleare sono di recente introduzione nella valutazione delle endocarditi infettive, ma evidenze sempre più importanti ne sostengono l'utilità sia nelle fasi precoci che durante il *follow up* di tale malattia<sup>74,75</sup>.

La Tomografia a Emissione di Positroni (o PET, *Positron Emission Tomography*) associata alla TC si basa sull'acquisizione di una singola immagine dopo la somministrazione di fluorodeossiglucosio (<sup>18</sup>F-FDG), tracciante che viene attivamente internalizzato dalle cellule metabolicamente attive, che nel corso di EI sono rappresentate da neutrofili, monociti, macrofagi e linfociti che si sono accumulati sulla valvola colpita o nelle sedi di embolia/ascessualizzazione. Le principali problematiche legate all'utilizzo della PET-TC sono dovute all'ipercaptazione glucidica intrinseca del parenchima cerebrale che ne impedisce lo studio di questo distretto e delle aree sottoposte a manipolazione chirurgica recente, il che ne rende difficile l'interpretazione stante la possibilità di una flogosi aspecifica post-intervento.

La Scintigrafia con leucociti autologhi marcati, invece, utilizza globuli bianchi prelevati dal paziente e marcati con Indio-111 (<sup>111</sup>In) o Tecnezio-99 (<sup>99m</sup>Tc) che si accumulano nei tessuti secondo un pattern tempo-dipendente; nonostante la scarsa risoluzione spaziale, il valore predittivo positivo di questa metodica appare addirittura superiore a quello della PET-TC e secondo alcuni dovrebbe essere considerata nei casi con <sup>18</sup>F-FDG PET negativa in cui persista un sospetto clinico elevato.<sup>76</sup>

L'utilizzo delle tecniche di medicina nucleare appare sempre più importante soprattutto nei casi di sospetta endocardite su valvola protesica, in cui sia ETT che ETE mostrano sensibilità e specificità ridotte a causa dell'alterata anatomia cardiaca e degli artefatti legati alla presenza del materiale protesico.<sup>77</sup> Le evidenze che ne sostengono l'utilità sono tali che la *Task Force* dell'*European Society of Cardiology* (ESC) che si è occupata della stesura delle nuove linee guida ne ha indicato l'inserimento nei Criteri modificati di Duke.

È verosimile che queste metodiche troveranno applicazione sempre maggiore anche nel *follow up* dei pazienti con endocardite e nella diagnosi delle NVE, campi che, almeno per adesso, non sono sostenuti da sufficienti dati.

## Diagnosi microbiologica

### A. EI ad emocoltura positiva

La positività delle emocolture rimane il *gold standard* per la diagnosi, la formulazione della terapia ed il *follow up* del paziente con EI.

Le attuali linee guida<sup>27</sup> raccomandano *prima dell'inizio della terapia antibiotica* l'esecuzione di almeno 3 set di emocoltura da prelevare da venipunture differenti ad almeno 30 minuti di distanza l'uno dall'altro; ciascuno di essi deve contenere 10ml di sangue e deve essere incubato sia in ambiente aerobio che anaerobio. Dato che nell'EI la batteriemia è quasi costante non vi è indicazione ad eseguire l'emocoltura all'acme febbrile.

In caso di singolo risultato positivo è poi fondamentale che l'esame venga ripetuto a 24-48 ore di distanza per verificare la veridicità del dato.

Una volta fatta diagnosi eziologica, le emocolture continuano a rivestire un ruolo fondamentale per l'introduzione ed il monitoraggio della terapia antibiotica mirata; la loro negativizzazione rappresenta uno *step* fondamentale nel decorso della patologia e deve essere documentata mediante prelievi ripetuti ogni 48-72h dall'inizio della terapia.

## B. EI ad emocoltura negativa

Le EI ad emocoltura negativa (BCNE, '*Blood Culture Negative Endocarditis*') possono rappresentare fino al 31% di tutte le EI.

Come precedentemente detto, la recente somministrazione di antibiotico-terapia è una delle principali cause di BCNE: in questi casi è fondamentale sospendere il farmaco e ripetere le emocolture a distanza di tempo.

Un'incubazione prolungata o la coltura su terreni particolari possono permettere l'isolamento di microrganismi con esigenze nutrizionali complesse e funghi. In alcuni casi può essere utile il ricorso a test sierologici specifici per *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella* spp. e *Legionella pneumophila*, o a tecniche di biologia molecolare per *Tropheryma whippelii* e *Bartonella* spp. .

**Figura 11:** Tecniche di diagnosi microbiologica da utilizzare a seconda del microrganismo ricercato

Pathogen	Diagnostic procedure
<i>Brucella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Coxiella burnetii</i>	Serology (IgG phase 1 > 1:800); tissue culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Bartonella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Tropheryma whippelii</i>	Histology and PCR of surgical material
<i>Mycoplasma</i> spp.	Serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material
<i>Legionella</i> spp.	Blood cultures; serology; culture, immunohistology and PCR of surgical material

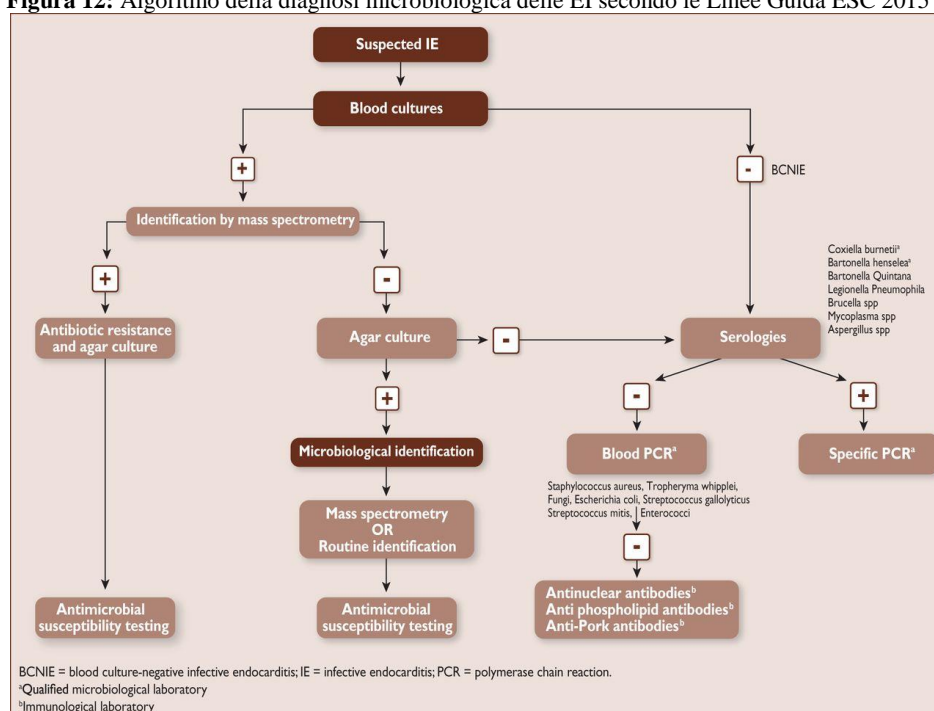
Nel caso dei miceti è utile la ricerca dell'antigene mannano, degli anticorpi antimannano, dei CAGTA (anticorpi anti *Candida germ tube*) per *Candida* spp., dell'antigene galattomannano per *Aspergillus* spp., ed in generale dell'antigene  $\beta$ -D-glucano che è un costituente panmicotico.

## Diagnosi su lesioni emboliche cutanee e materiale chirurgico

Talora, in caso di lesioni cutanee di sospetta natura embolica è possibile effettuare un prelievo con ago da siringa che, inoculato in flaconi da emocoltura, potrà portare all'identificazione del patogeno in causa.

L'esame microscopico e colturale dei lembi valvolari espuntati dovrebbe essere effettuato sempre, in quanto sul risultato di tale esame dovrà basarsi la scelta della terapia post operatoria sia in termini di opzione che in termini di durata; nello specifico, i farmaci utilizzati nel post-operatorio dovranno essere differenti dallo schema iniziale quando venga dimostrato fallimento terapeutico, in caso di isolato con medesimo pattern di suscettibilità antibiotica, o sviluppo di resistenza, in caso di isolato con pattern di suscettibilità differente. L'esame istologico ovviamente sarà quello di una lesione infettiva acuta con elementi infiammatori classici e rete di fibrina, con eventuale visualizzazione di microrganismi.

**Figura 12:** Algoritmo della diagnosi microbiologica delle EI secondo le Linee Guida ESC 2015<sup>27</sup>:



## Criteri modificati di Duke

Nel 1994 è stata proposta da Durak e coll. una serie di criteri clinici e di laboratorio per una corretta definizione diagnostica delle EI, che ne prevedeva la differenziazione in “certe” e “possibili”,<sup>78</sup> tale classificazione permetteva inoltre di escludere la diagnosi di EI in assenza dei caratteri definiti specifici. I criteri di Durack o della Duke University sono stati validati da numerose esperienze cliniche che ne hanno confermato l'utilità sia per l'EI su valvola nativa che per quelle su protesi valvolare.<sup>79</sup>

Tuttavia, vista l'insorgenza di alcuni problemi di interpretazione, nel 2000 è stata proposta una versione modificata dei criteri di Duke, riportata di seguito.<sup>80</sup>

Si definiscono:

<b>EI certa:</b>
<b>Criteri anatomo-patologici:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) microrganismi evidenziati mediante coltura o istologicamente in una vegetazione, o in un embolo originato da una vegetazione, o in un ascesso intracardiaco, <i>oppure</i></li> <li>b) lesioni istopatologiche: vegetazione o ascesso intracardiaco, confermato da esame istologico che prova l'esistenza di un'endocardite attiva.</li> </ul>
<b>Criteri clinici:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• presenza di 2 criteri maggiori; <i>oppure</i></li> <li>• 1 criterio maggiore + 3 minori; <i>oppure</i></li> <li>• 5 criteri minori.</li> </ul>
<b>EI possibile:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 criterio maggiore + 1 minore; <i>oppure</i></li> <li>• 3 criteri minori.</li> </ul>
<b>Rejected EI:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnosi alternativa confermata; <i>oppure</i></li> <li>• risoluzione dei reperti clinici sospetti per EI dopo una terapia antibiotica di durata <math>\leq 4</math> giorni; <i>oppure</i></li> <li>• esame culturale/istologico su pezzo operatorio o autoptico negativo dopo una terapia antibiotica di durata <math>\leq 4</math> giorni.</li> </ul>

<b>Criteri maggiori:</b>
<b>1. Emocolture positive:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) isolamento di microrganismi tipici di EI da 2 emocolture separate: Streptococchi viridanti, <i>S. gallolyticus</i> biotipo I, gruppo HACEK, <i>S. aureus</i> o enterococchi acquisiti in comunità, in assenza di un focolaio infettivo primario; <i>oppure</i></li> <li>b) emocolture persistentemente positive, definite dall'isolamento di microrganismi possibili responsabili di EI da: <ul style="list-style-type: none"> <li>• almeno 2 emocolture raccolte a più di 12 ore di distanza, <i>oppure</i></li> <li>• 3 emocolture o la maggioranza di 4 o più emocolture (raccolte a un intervallo di tempo di almeno 1 ora tra la prima e l'ultima), <i>oppure</i></li> </ul> </li> <li>c) una singola emocoltura positiva per <i>Coxiella burnetii</i> o un titolo di anticorpi IgG anti-fase I <math>&gt;1:800</math>.</li> </ul>
<b>2. Evidenza di interessamento endocardico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ecocardiogramma significativo per EI (ecocardiogramma trans-esofageo raccomandato nei pazienti con valvole protesiche ed EI possibile ai criteri clinici o nei pazienti classificati come affetti da endocardite infettiva complicata [ascesso perivalvolare]; ecocardiogramma trans-toracico come primo esame negli altri), definito come segue: <ul style="list-style-type: none"> <li>• vegetazione, visualizzata come massa intracardiaca oscillante su valvola, su strutture di supporto o entro un flusso di rigurgito o su materiale impiantato, in assenza di giustificazioni anatomiche; <i>oppure</i></li> <li>• ascesso, pseudoaneurisma o fistola intracardiaca; <i>oppure</i></li> <li>• nuova deiscenza parziale di valvola protesica, <i>oppure</i></li> </ul> </li> <li>b) comparsa di un nuovo rigurgito valvolare (l'aumento o la modificazione di un soffio pre-esistente non è un criterio sufficiente).</li> </ul>
<b>Criteri minori:</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Fattori predisponenti</i>: cardiopatie predisponenti o tossicodipendenza per via endovenosa.</li> <li>2. <i>Febbre</i>: <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>.</li> <li>3. <i>Fenomeni vascolari</i>: emboli arteriosi, infarti polmonari settici, aneurismi micotici, emorragia endocardica, emorragie congiuntivali, macchie di Janeway.</li> <li>4. <i>Fenomeni immunologici</i>: glomerulonefrite, noduli di Osler, macchie di Roth, fattore reumatoide</li> </ol>

positivo.

5. *Evidenza microbiologica*: emocolture positive (senza però soddisfare i criteri maggiori), escluse le emocolture positive singole per CNS o per microrganismi che non causano EI, oppure evidenza sierologica di un'infezione attiva dovuta a microrganismi potenzialmente responsabili di EI.

### **Gli aggiornamenti ESC ai criteri diagnostici di Duke:**

Nelle recenti linee guida l'*European Society of Cardiology* ha evidenziato la necessità di aggiornare i criteri di Duke alla luce di alcune osservazioni:

- a. La sensibilità dei criteri modificati di Duke per la diagnosi di EI su valvola nativa è circa dell'80%; tuttavia, secondo alcuni Autori tale valore scende al 30% nella diagnosi di EI su protesi valvolare o su ICD.
- b. Negli ultimi anni si sono sviluppate tecniche di *imaging* sempre più avanzate e crescenti evidenze ne supportano l'utilizzo nella diagnosi e nella gestione del paziente con EI.

L'aggiunta dei risultati di RMN, TC e *imaging* nucleare ai criteri di Duke potrebbe quindi aumentarne la sensibilità, specie nei casi di difficile interpretazione.

La Task force ha dunque aggiunto 3 criteri a quelli sopra citati:

1. Il riscontro TC di infezione perivalvolare deve essere considerato criterio maggiore.
2. Nella diagnosi di EI su valvola protesica, l'evidenza di patologica ipercaptazione perivalvolare alla PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FDG o alla Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati, almeno a 3 mesi dall'intervento chirurgico, deve essere considerata criterio maggiore.
3. L'identificazione di eventi embolici recenti o aneurismi micotici all'*imaging* deve essere considerata criterio minore *anche in assenza di sintomatologia clinica associata*.

### Trattamento medico<sup>6</sup>

*Le modifiche apportate dalle linee guida ESC 2015<sup>27</sup> sono riportate in corsivo.*

#### Concetti generali

Il trattamento antibiotico efficace è l'unica chiave per la guarigione del paziente affetto da EI. L'eventuale chirurgia può contribuire alla rimozione del materiale infetto o al drenaggio degli ascessi, mentre le naturali difese dell'ospite sono di scarso aiuto.

La scelta dei farmaci antimicrobici dipende dal microrganismo in causa e dalla sua sensibilità ai chemioterapici; nonostante che la suscettibilità agli antibiotici venga testata *in vitro*, l'eradicazione può richiedere settimane e la ricorrenza è piuttosto frequente. I motivi per cui questo accade sono verosimilmente due:

1. le vegetazioni rappresentano “ambienti protetti” in cui i batteri possono replicarsi indisturbati malgrado difese immunitarie dell'ospite e farmaci antimicrobici, che difficilmente riescono a penetrare la rete di fibrina e detriti cellulari che le compongono\*. “Protetti” dall'ambiente esterno, i batteri proliferano indisturbati nel contesto della vegetazione, raggiungendo le  $10^9$ - $10^{11}$  CFU *al grammo* di tessuto.
2. l'altissima densità di microrganismi provoca uno *switch* nel loro fenotipo, con riduzione del metabolismo basale fino al raggiungimento di uno stato “simil-quiescente” che li rende particolarmente resistenti all'azione di antibiotici come le penicilline, che per agire necessitano della neo-formazione della parete batterica.

Sulla base di queste osservazioni si basano le indicazioni generali di terapia antibiotica:

- è preferibile l'utilizzo di farmaci battericidi, meglio se in associazione tra loro; l'utilizzo di agenti sinergici quali penicilline e aminoglicosidi, ad esempio, rende più efficace e rapida la risposta ad infezioni da Streptococchi viridanti o enterococchi.
- è preferibile la somministrazione endovena, in modo da garantire elevate concentrazioni ematiche dell'antibiotico; alterazioni interindividuali dell'assorbimento orale rendono l'efficacia della terapia per os più imprevedibile e possono essere alla base di numerosi fallimenti terapeutici.
- deve essere prolungata per un periodo sufficientemente lungo, in genere non inferiore alle 4-6 settimane. Nelle EI su protesi, così come nelle infezioni complicate da ascessi miocardici o da emboli settici o in corso di EI sostenute da patogeni di difficile

---

\* Studi con antibiotici marcati hanno dimostrato 3 **pattern di penetrazione nella vegetazione**:

- a) elevata concentrazione in periferia, senza diffusione nelle zone centrali (es. teicoplanina);
- b) distribuzione progressiva, con gradiente di concentrazione dalla periferia verso il centro (es. ceftriaxone);
- c) distribuzione omogenea in tutta la vegetazione (es. alcuni fluorochinoloni).

eradicazione (enterococchi, *Pseudomonas* spp., miceti, etc), gli schemi terapeutici non differiscono in linea generale da quelli standard, ma debbono essere prolungati per almeno 6-8 settimane\*.

- in caso di sostituzione valvolare in un'endocardite su valvola nativa, lo schema terapeutico post operatorio deve continuare ad essere quello delle EI su valvola nativa, e non quello delle PVE, in particolare laddove il materiale operatorio non risulti sterile.
- è in genere raccomandato il dosaggio dei livelli sierici degli antibiotici utilizzati per valutarne la concordanza con la finestra terapeutica, ovvero verificare se la posologia adottata è allo stesso tempo adeguata dal punto di vista farmacocinetico e non tossica per il paziente.
- è importante ripetere le emocolture nelle fasi iniziali del trattamento per verificarne la negativizzazione; la durata della terapia verrà infatti stabilita a partire dal primo giorno con emocolture negative e non, ad esempio, dal giorno dell'eventuale intervento di sostituzione valvolare\*\*.

## Terapia antibiotica empirica

Durante i primi giorni di ricovero, in attesa dell'identificazione del microrganismo patogeno, la terapia iniziale sarà necessariamente empirica.

La scelta empirica degli antibiotici deve soddisfare alcuni quesiti:

- 1) il paziente ha ricevuto un trattamento antibiotico nei giorni precedenti?
- 2) l'infezione coinvolge una valvola nativa o una valvola protesica con infezione recente o tardiva?
- 3) quale è la modalità di infezione?: EI acquisita in comunità, EI nosocomiale o non-nosocomiale associata alle cure?
- 4) qual è l'epidemiologia specifica del luogo d'acquisizione dell'EI?

---

\* L'unica differenza nella scelta degli antibiotici tra NVE e PVE è che nelle PVE stafilococciche la rifampicina deve essere inclusa nel piano terapeutico ogni volta che il ceppo infettante risulti sensibile a tale agente. *Secondo le linee guida ESC 2015 la sua introduzione nello schema terapeutico deve però essere ritardata di 3-5 giorni rispetto agli altri farmaci; la rifampicina ha infatti mostrato azione antagonista agli altri antibiotici sui batteri in attiva replicazione e sinergica con gli stessi sui microrganismi quiescenti all'interno dei biofilm.*

\*\* Questo in caso di esame istologico negativo; in caso di coltura del pezzo operatorio positiva, invece, è consigliato di modificare lo schema terapeutico e la durata della terapia verrà calcolata a partire da quel momento.

TERAPIA EMPIRICA DELLE ENDOCARDITI INFETTIVE			
Farmaco	Posologia	Durata (in sett)	Commenti
NVE o PVE tardiva (>12 mesi post-intervento)			
Ampicillina-Sulbactam	12g/die ev in 4-6 somministrazioni	4-6	ELIMINATA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015
oppure Amoxicillina-Clavulanato	12g/die ev in 4-6 somministrazioni	4-6	
più Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 1 somministrazione	4-6	
Vancomicina	30-60mg/Kg/die in infusione continua o 500mg/6h	4-6	Per pazienti allergici alle penicilline
più Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	4-6	Secondo le nuove linee guida la gentamicina può essere data in dose singola giornaliera per ridurre la tossicità renale. L'aggiunta della ciprofloxacina a questo schema è stato eliminato.
più Ciprofloxacina <sup>a</sup>	1000mg/die per os o 800mg/die ev in 2 somministrazioni	4-6	
Ampicillina	12g/die ev in 4-6 somministrazioni		INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015
più (Flu)cloxacillina o Oxacillina	12g/die in infusione continua o in 4-6 somministrazioni con infusione prolungata		
più Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 1 somministrazione		
PVE precoce (<12 mesi post-intervento)			
Vancomicina	30-60mg/Kg/die in infusione continua o 500mg/6h		Secondo le nuove linee guida la gentamicina può essere data in dose singola giornaliera per ridurre la tossicità renale.
più Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni		
più Rifampicina	1200 mg/die per os		

<sup>a</sup> La ciprofloxacina non è attiva contro tutti i ceppi di *Bartonella* spp. Nei casi in cui si sospetti il coinvolgimento di questo batterio può essere considerata l'aggiunta di doxiciclina.  
NB: In caso di emocolture persistentemente negative, lo schema terapeutico sopra impostato potrà essere modificato in base al sospetto clinico, epidemiologico e anamnestico del microrganismo responsabile dell'infezione.

**MODIFICHE INTRODOTTE DALLE LINEE GUIDA 2015:**

- Le EI su valvola nativa sono state distinte in community acquired EI e healthcare associated EI (a loro volta distinte tra EI nosocomiali ed EI non-nosocomiali associate alle cure). **Lo schema riportato per le NVE deve essere seguito nei casi di EI acquisite in comunità. Nelle EI associate alle cure è consigliabile seguire lo schema proposto dalle early PVE.**  
- Nelle healthcare-associated NVE che si verificano in zone con prevalenza di MRSA >5% è raccomandata l'associazione oxacillina+vancomicina.  
- La rifampicina è raccomandata solo per PVE e deve essere iniziata 3-5 giorni dopo l'inizio di vancomicina e gentamicina, in modo da sfruttarne l'effetto sinergico sui batteri quiescenti evitando però l'antagonismo su quelli in attiva replicazione.



## Terapia antibiotica mirata

Non appena identificato l'agente patogeno la terapia dovrà essere modificata secondo gli schemi terapeutici riportati nelle tabelle sottostanti:

TERAPIA DELL'ENDOCARDITE DA <i>STAPHYLOCOCCUS</i> spp.			
Farmaco	Posologia	Durata (in sett)	Commenti
Endocardite su valvola (sinistra) nativa*			
Staphylococchi meticillino-sensibili			
Cloxacillina o Oxacillina	12g/die in infusione continua o in 4-6 somministrazioni con infusione prolungata	4-6	L'associazione della gentamicina, considerata facoltativa da queste linee guida, è stata eliminata nelle Linee Guida ESC 2015 per la mancanza di dati che ne dimostrino il beneficio in rapporto alla comprovata tossicità.
più/meno Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	3-5 giorni	
Terapia alternativa*: Cotrimossazolo <sup>a</sup>	Sulfametossazolo 4800mg/die e Trimetoprim 960 mg/die (ev in 4-6 somministrazioni)	1 ev + 5 per os	*Terapia alternativa per pz con EI da <i>S. aureus</i> , INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015
più Clindamicina	1800 mg/die ev in 3 somministrazioni	1	
Staphylococchi meticillino-resistenti o pazienti allergici alle penicilline <sup>f</sup>			
Vancomicina <sup>b</sup>	30-60mg/Kg/die in infusione continua o 500mg/6h	4-6	In pazienti sensibili alle pennicilline (ma senza storia di reazione anafilattica) con EI da MSSA è raccomandato l'uso di cefalosporine (cefazolin 6g/die o cefotaxima 6g/die ev in 3 somministrazioni) L'associazione della gentamicina è stata eliminata nelle Linee Guida ESC 2015
più/meno Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	3-5 giorni	
Terapia alternativa: Daptomicina <sup>c</sup>	10 mg/Kg/die in infusione rapida (15-30 min)		INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015 La daptomicina è più efficace della vancomicina per batteriemia da MSSA e MRSA con MIC della vancomicina >1mg/l  L'associazione di rifampicina o gentamicina a questo schema terapeutico non porta a nessun beneficio clinico.
Terapia alternativa*: Cotrimossazolo <sup>a</sup>	Sulfametossazolo 4800mg/die e Trimetoprim 960 mg/die (ev in 4-6 somministrazioni)	1 ev + 5 per os	*Terapia alternativa per pz con EI da <i>S. aureus</i> INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015
più Clindamicina	1800 mg/die ev in 3 somministrazioni	1	
Endocardite su valvola protesica			
Staphylococchi meticillino-sensibili			
(Flu)cloxacillina o Oxacillina	12g/die in infusione continua o in 4-6	≥6	

\* Nelle endocarditi destre gli schemi terapeutici sono leggermente differenti da quelli classici (in relazione alle differenze esistenti tra le due malattie in merito a epidemiologia, eziologia e prognosi). Vedi sezione 'EI nel tossicodipendente'

<i>più</i> Rifampicina <sup>d</sup>	somministrazioni in infusione estesa  1200 mg/die ev o per os in 2 somministrazioni	≥6	<i>Secondo le nuove linee guida ESC 2015: la rifampicina deve essere iniziata 3-5 giorni dopo l'inizio di vancomicina e gentamicina; la gentamicina può essere data in dose singola giornaliera per ridurre la tossicità renale.</i>
<i>più</i> Gentamicina <sup>e</sup>	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	2	
<b>Staphylococchi meticillino-resistenti o pazienti allergici alle penicilline<sup>f</sup></b>			
Vancomicina	30-60mg/Kg/die in infusione continua o 500mg/6h	≥6	In pazienti sensibili alle penicilline (ma senza storia di reazione anafilattica) con EI da MSSA è raccomandato l'uso di cefalosporine (cefazolin 6g/die o cefotaxima 6g/die ev in 3 somministrazioni). <i>Secondo le nuove linee guida ESC 2015 la gentamicina può essere data in dose singola giornaliera per ridurre la tossicità renale; La rifampicina deve essere iniziata 3-5 giorni dopo l'inizio di Vancomicina e Gentamicina.</i>
<i>più</i> Gentamicina <sup>e</sup>	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	≥6	
<i>più</i> Rifampicina <sup>d</sup>	1200 mg/die ev o per os in 2 somministrazioni	2	

<sup>a</sup> 1 volta a settimana (2/sett in paziente con insufficienza renale) è importante dosare livelli sierici del cotrimossazolo e la funzionalità renale. <sup>b</sup> La concentrazione di valle di vancomicina (C<sub>min</sub>) deve essere ≥20mg/l. Nelle infezioni da MRSA è raccomandato AUC/MIC>400. <sup>c</sup> monitorare i livelli di CPK almeno 1 volta a settimana; alcuni esperti suggeriscono di associare la cloxacillina (2g/die ev) o la fosfomicina (2g/6h ev) alla daptomicina per aumentarne l'attività e prevenire l'insorgenza di resistenze. Nelle PVE la daptomicina dovrebbe invece essere associata a gentamicina e rifampicina. <sup>d</sup> Si pensa che la rifampicina rivesti un ruolo speciale nelle infezioni su valvola protesica perché molto efficace nell'eradicazione dei batteri adesi a materiale estraneo. L'utilizzo della rifampicina in monoterapia provoca frequentemente l'insorgenza di resistenza ed è pertanto controindicato. La rifampicina è un induttore enzimatico epatico, ed incrementa il metabolismo epatico del Warfarin e di altri farmaci. <sup>e</sup> 1 volta a settimana (2/sett in paziente con insufficienza renale) è importante dosare livelli sierici della gentamicina e la funzionalità renale. Se somministrata in 3 dosi, la valle deve essere <1mg/l e il picco tra 3 e 4 mg/l. <sup>f</sup> In alcuni pazienti è può essere opportuno tentare la desensibilizzazione alle penicilline.

TERAPIA DELL'ENDOCARDITE DA STREPTOCOCCI VIRIDANTI E STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS BIOTIPO I			
Farmaco	Posologia	Durata (in sett)	Commenti
Streptococchi sensibili alle penicilline (MIC≤0,125µg/ml)			
Terapia standard di 4 settimane			
Penicillina G	12-18 milioni UI/die ev in infusione continua o 3 milioni UI/4h	4	Preferito in pazienti >65 anni o con insufficienza renale o con disfunzioni dell'VIII nervo cranico (n. vestibolo-cocleare). Per i pazienti con EI su valvola protesica è raccomandato un trattamento di 6 settimane.
oppure Amoxicillina (o Ampicillina)	100-200mg/Kg/die ev in 4-6 somministrazioni	4	
oppure Ceftriaxone	2g/die ev o im in 1 somministrazione	4	
Terapia standard di 2 settimane			
Penicillina G	12-18 milioni UI/die ev in infusione continua o 3 milioni UI/4h	2	Raccomandato esclusivamente per pazienti con EI su valvola nativa non complicata.
oppure Amoxicillina (o Ampicillina)	100-200mg/Kg/die ev in 4-6 somministrazioni	2	
oppure Ceftriaxone	2g/die ev o im in 1 somministrazione	2	
più Gentamicina <sup>a</sup>		2	

<i>oppure</i> Netilmicina	3mg/Kg/die ev o im in 1 somministrazione  4-5mg/Kg/die ev o im in 1 somministrazione	2	
<b>In pazienti allergici ai <math>\beta</math>-lattamici<sup>f</sup></b>			
Vancomicina <sup>b</sup>	30mg/Kg/die ev in 2 somministrazioni	4	Per i pazienti con EI su valvola protesica è raccomandato un trattamento di 6 settimane.
<b>Streptococchi parzialmente resistenti alle penicilline (MIC 0,125-2<math>\mu</math>g/ml) (nelle nuove linee guida definiti con MIC 0,250-2<math>\mu</math>g/ml)</b>			
<b>Terapia standard</b>			
Penicillina G	24 milioni UI/die ev in infusione continua o 4 milioni UI/4h	4	Per i pazienti con EI su valvola protesica è raccomandato un trattamento di 6 settimane. <i>Nelle linee guida ESC 2015 è stato aggiunto anche il Ceftriaxone (2g/die ev o im in 1 somministrazione) come alternativa alla pennicillina G o all'amoxicillina.</i>
<i>oppure</i> Amoxicillina (o Ampicillina)	200mg/Kg/die ev in 4-6 somministrazioni	4	
<i>più</i> Gentamicina <sup>a</sup>	3mg/Kg/die ev o im in 1 somministrazione	2	
<b>In pazienti allergici ai <math>\beta</math>-lattamici<sup>f</sup></b>			
Vancomicina <sup>b</sup>	30mg/Kg/die ev in 2 somministrazioni	4	Per i pazienti con EI su valvola protesica è raccomandato un trattamento di 6 settimane.
<i>più</i> Gentamicina <sup>a</sup>	3mg/Kg/die ev o im in 1 somministrazione	2	
<b>NB. le EI da streptococchi resistenti alle penicilline (MIC &gt;2<math>\mu</math>g/ml) devono essere trattate con lo stesso schema delle EI enterococciche</b>			

<sup>a</sup> 1 volta a settimana (2/sett in paziente con insufficienza renale) è importante dosare livelli sierici della gentamicina e la funzionalità renale. Quando somministrata in singola dose giornaliera, la concentrazione pre-somministrazione (valle) deve essere <1mg/l e la concentrazione post-dose (picco, a 1 ora dalla somministrazione) deve essere circa 10-12mg/l. <sup>b</sup> La concentrazione di valle della vancomicina ( $C_{min}$ ) deve essere 10-15mg/l. Alcuni esperti suggeriscono di aumentare le dosi di vancomicina a 45-60mg/kg/die in 2-3 somministrazioni per raggiungere valori di valle intorno a 15-20mg/l come nelle endocarditi stafilococciche. Le dosi non devono comunque mai superare i 2g/die senza monitoraggio dei livelli sierici e possono essere modificate per raggiungere valori di picco (dopo 1 ora dalla somministrazione) di 35-45 mg/l. <sup>f</sup> In alcuni pazienti è può essere opportuno tentare la desensibilizzazione alle penicilline.

### Terapia dell'endocardite da altri streptococchi:

- *S. pneumoniae*: la terapia delle EI da ceppi sensibili alle penicilline (MIC $\leq$ 0,1  $\mu$ g/ml) e da quelli resistenti (MIC>1  $\mu$ g/ml) non complicati da meningite è analoga a quella descritta per gli Streptococchi viridanti, ma non deve mai essere inferiore alle 4 settimane. Nei casi con meningite consensuale, invece, le penicilline sono controindicate per la scarsa penetrazione della barriera ematoencefalica, mentre è consigliato un trattamento con ceftriaxone o cefotaxima in monoterapia o in associazione a vancomicina.

*Le Linee Guida aggiornate separano ulteriormente i ceppi di S. pneumoniae, distinguendo tra batteri penicillino-sensibili (MIC<0,06  $\mu$ g/ml), con sensibilità intermedia (MIC 0,125-2  $\mu$ g/ml) e penicillino-resistenti (MIC>4  $\mu$ g/ml); per gli ultimi due gruppi alcuni Autori suggeriscono l'utilizzo di cefalosporine ad alte dosi (ad es.*

cefotaxima o ceftriaxone) o vancomicina, mentre l'associazione tra i due continua ad essere il gold standard per il trattamento di EI complicata da meningite purulenta.

- **gruppi A, B, C e G di Lancefield:** la terapia è analoga a quella descritta per gli Streptococchi viridanti, ma non deve mai essere inferiore alle 4 settimane; in alcuni casi può essere necessaria l'aggiunta di gentamicina per 2 settimane.
- **Nutritionally variant streptococchi (Abiotrophia e Granulicatella):** stante la prognosi peggiore delle endocarditi sostenute da questi batteri, gli schemi terapeutici prevedono l'associazione di penicillina G o ceftriaxone e vancomicina per almeno 6 settimane con l'aggiunta di un aminoglicoside nelle prime 2 settimane.

TERAPIA DELL'ENDOCARDITE DA <i>ENTEROCOCCUS</i> SPP.			
Farmaco	Posologia	Durata (in sett)	Commenti
Enterococchi sensibili ai $\beta$ -lattamici e alla gentamicina			
Amoxicillina (o Ampicillina)  più Gentamicina	200mg/Kg/die ev in 4-6 somministrazioni  3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	4-6  4-6 <sup>a</sup>	Per i pazienti con EI su valvola protesica e sintomatologia compatibile da oltre 3 mesi è raccomandato un trattamento di 6 settimane. <i>Secondo le nuove linee guida ESC 2015 la gentamicina può essere data in dose singola giornaliera per ridurre la tossicità renale .</i>
Vancomicina <sup>b</sup>  più Gentamicina	30mg/Kg/die ev in 2 somministrazioni  3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni	6  6	<i>Secondo le nuove linee guida ESC 2015 la gentamicina può essere data in dose singola giornaliera per ridurre la tossicità renale .</i>
Ampicillina  più Ceftriaxone	200mg/Kg/die ev in 4-6 somministrazioni  4g/die ev o im in 2 somministrazioni	6  6	INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015  Questa combinazione è attiva contro ceppi di <i>Enterococcus faecalis</i> sia HLAR (High Level Aminoglycoside Resistance) che non-HLAR ed è considerato il gold standard nel trattamento delle EI da <i>E.faecalis</i> HLAR. <i>Non è invece attiva contro Enterococcus faecium</i>
Enterococchi altamente resistenti alla gentamicina (MIC>500mg/dl)			
Se sensibili, sostituire la gentamicina con la streptomicina a 15mg/Kg/die suddivisi in 2 somministrazioni. In alternativa, prolungare la terapia con $\beta$ -lattamici.			
Enterococchi resistenti ai $\beta$ -lattamici			
a) se la resistenza è dovuta alla produzione di $\beta$ -lattamasi: sostituire l'ampicillina con ampicillina/sulbactam o l'amoxicillina con amoxicillina/acido clavulanico; b) se la resistenza è dovuta alla mutazione della PBP5: utilizzare lo schema basato sulla vancomicina.			
Enterococchi multiresistenti (HLAR e $\beta$ -lattamici e Vancomicina)			
Le possibili alternative sono: <ul style="list-style-type: none"><li>• linezolid 600mg x2/die ev o per os per <math>\geq 8</math> settimane (monitorando la tossicità ematologica); oppure</li><li>• quinupristina-dalfopristina 7,5mg/Kg x3/die per <math>\geq 8</math> settimane (non attivo contro <i>E. faecalis</i>); oppure</li><li>• Associazioni di <math>\beta</math> lattamici: ampicillina + imipenem o ceftriaxone + ampicillina per <math>\geq 8</math> settimane. –questa indicazione è stata eliminata dalle nuove linee guida</li><li>• Secondo le linee guida ESC 2015 l'associazione daptomicina 10 mg/Kg/die in infusione rapida (15-30 min) + ampicillina 200mg/Kg/die ev in 4-6 somministrazioni rappresenta un'alternativa possibile.</li></ul>			

<sup>a</sup> Secondo le nuove linee guida nelle EI da *E. faecalis* non-HLAR è possibile restringere la somministrazione di gentamicina a sole 2 settimane. <sup>b</sup> La concentrazione di valle della vancomicina ( $C_{min}$ ) deve essere 10-15mg/l. Alcuni esperti suggeriscono di aumentare le dosi di vancomicina a 45-60mg/kg/die in 2-3 somministrazioni per raggiungere valori di valle intorno a 15-20mg/l come nelle endocarditi stafilococciche. Le dosi non devono

comunque mai superare i 2g/die senza monitoraggio dei livelli sierici e possono essere modificate per raggiungere valori di picco (dopo 1 ora dalla somministrazione) di 35-45 mg/l.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Terapia delle EI da microrganismi del gruppo HACEK**

La crescita estremamente lenta che caratterizza questi patogeni può rendere difficoltosa l'interpretazione delle MIC. Lo schema standard prevede la somministrazione di ceftriaxone (2g/die) per un totale di 4 settimane nelle NVE e 6 settimane per le PVE. Se l'infezione non è sostenuta da batteri produttori di  $\beta$ -lattamasi, un'opzione terapeutica alternativa può essere ampicillina ev + gentamicina per 4 settimane.

### **Terapia delle EI da batteri Gram-negativi non-HACEK**

Il trattamento di queste infezioni prevede quasi sempre l'integrazione medico-chirurgica, con sostituzione valvolare nelle fasi precoci di malattia. La terapia medica deve protrarsi per almeno 6 settimane ed è basata sull'associazione di antibiotici battericidi come  $\beta$ -lattamici + aminoglicosidi, ai quali possono essere aggiunti fluorochinoloni o cotrimossazolo.

### **Terapia delle EI da miceti**

Le infezioni fungine sono rare e colpiscono più frequentemente soggetti con protesi valvolare, fortemente immunocompromessi o tossicodipendenti; la letalità supera il 50%. Il trattamento, anche in questo caso, è generalmente combinato medico chirurgico.

Per le infezioni da *Candida* spp. è raccomandato l'utilizzo di amfotericina B liposomiale ad alte dosi (3-5 mg/Kg/die) fino a negativizzazione delle emocolture seguito da terapia soppressiva cronica con fluconazolo (6 mg/Kg/die). La caspofungina (70mg/Kg/die come dose di carico seguita da 50mg/Kg/die) può essere utilizzata come alternativa alla amfotericina.

Voriconazolo è l'antimicotico di scelta nelle infezioni da *Aspergillus* spp.; alcuni ne raccomandano l'associazione ad amfotericina o a caspofungina.

In alcuni casi è ragionevole ricorrere ad un trattamento soppressivo cronico da assumere *long life* dopo la risoluzione dell'infezione acuta.

## Trattamento chirurgico<sup>6</sup>

Le modifiche apportate dalle linee guida ESC 2015<sup>27</sup> sono riportate in corsivo.

### Concetti generali

Approssimativamente la metà dei pazienti con EI necessita di intervento cardiocirurgico durante la degenza. Tuttavia, mentre in alcune situazioni, come ad esempio scompenso cardiaco grave o EI da miceti, l'indicazione all'intervento è chiara, in altri casi decidere se e quando sottoporre il paziente alla sostituzione valvolare è molto complesso e legato a molteplici fattori.

La cardiocirurgia precoce, cioè quella che avviene prima della fine della terapia antibiotica, è efficace nell'evitare lo scompenso cardiaco, l'estensione perivalvolare con danni strutturali irreversibili e l'embolismo sistemico; d'altro canto, però, un intervento chirurgico nella fase attiva di un'infezione è gravato da un rischio peri-operatorio elevato.

La sostituzione valvolare precoce è quindi giustificata solo in quei pazienti ad alto rischio in cui la guarigione con la sola terapia medica sia da ritenersi non raggiungibile e che, al contempo, non abbiano comorbidità o complicazioni che ne rendano improbabile il recupero. Sia l'età che l'infezione da HIV non sono di per sé fattori, anche se discutibili, che possono controindicare la chirurgia.

Le indicazioni alla chirurgia vengono distinte in base ai giorni trascorsi dall'inizio della terapia antibiotica in:

- di emergenza, da effettuare il giorno stesso dell'ammissione del paziente;
- di urgenza, da effettuare entro 7 giorni dall'inizio della terapia antibiotica;
- di elezione, da effettuare dopo un periodo variabile di terapia antibiotica: più spesso al termine, o comunque dopo almeno 2 settimane.

INDICAZIONI E TIMING DELL'INTERVENTO CHIRURGICO NELLE ENDOCARDITI SU VALVOLA SINISTRA (NVE e PVE)	
Indicazione	Timing
<b>1. Scompenso cardiaco</b>	
NVE o PVE aortica o mitralica con insufficienza od ostruzione valvolare acuta severa che provochi edema polmonare recidivante o shock cardiogeno.	emergenza
NVE o PVE aortica o mitralica con fistola verso una camera cardiaca o verso il pericardio che provochi edema polmonare recidivante o shock cardiogeno.	emergenza
NVE o PVE aortica o mitralica con insufficienza od ostruzione valvolare severa con insufficienza cardiaca persistente o segni ecocardiografici di scarso compenso emodinamico (ipertensione polmonare o chiusura prematura della mitrale) <i>Le nuove linee guida hanno modificato questa indicazione in: 'NVE o PVE aortica o mitralica con insufficienza od ostruzione valvolare acuta severa che provochi sintomi compatibili con HF o segni ecocardiografici di scarso compenso emodinamico.'</i>	urgenza
NVE o PVE aortica o mitralica con grave insufficienza valvolare senza scompenso <i>QUESTA INDICAZIONE È STATA ELIMINATA NELLE ATTUALI LINEE GUIDA</i>	elezione
<b>2. Infezione non controllata</b>	
Estensione locale dell'infezione (ascesso o pseudo-aneurisma perivalvolare, fistola intracardiaca o vegetazione in espansione)	urgenza
EI da miceti o microrganismi multi-resistenti	urgenza/elezione

Febbre persistente ed emocolture positive >7-10 giorni <i>Le nuove linee guida hanno modificato questa indicazione in: 'Emocolture persistentemente positive nonostante un corretto schema terapeutico e un adeguato controllo di eventuali focalità di infezione metastatica'.</i>	urgenza
PVE da stafilococchi o da Gram-negativi <i>Le nuove linee guida hanno modificato questa indicazione in: 'PVE da stafilococchi o da bacilli Gram-negativi non HACEK)</i>	urgenza/elezione
<b>3. Prevenzione degli eventi embolici</b>	
NVE aortica o mitralica con vegetazione residua >10mm dopo uno o più eventi embolici nonostante una terapia antibiotica adeguata	urgenza
PVE con emboli ricorrenti nonostante una terapia antibiotica adeguata	urgenza
<i>Le nuove linee guida hanno modificato le due indicazioni precedenti in: 'NVE o PVE aortica o mitralica con vegetazione residua &gt;10mm dopo uno o più eventi embolici nonostante una terapia antibiotica adeguata'.</i>	urgenza
NVE o PVE aortica o mitralica con vegetazione >10mm associata ad altri fattori che rendono verosimile un decorso complicato della malattia (scompenso cardiaco, infezione persistente o ascesso) <b>QUESTA INDICAZIONE È STATA ELIMINATA NELLE ATTUALI LINEE GUIDA</b>	urgenza
NVE o PVE con vegetazione >15mm <i>Le nuove linee guida hanno modificato questa indicazione in: 'NVE o PVE aortica o mitralica con vegetazione &gt;30mm.'</i> <i>(persistono comunque evidenze minori supportano l'indicazione all'intervento in urgenza anche per NVE o PVE aortica o mitralica con vegetazione &gt;15mm e nessuna altra indicazione alla chirurgia)</i>	urgenza
<b>INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015:</b> <i>NVE aortica o mitralica con vegetazione &gt;10mm associata ad insufficienza o stenosi valvolare severa e con basso rischio operatorio</i>	urgenza

## Management pre-operatorio e peri-operatorio:

- Prima dell'intervento chirurgico è raccomandata un'angiografia coronarica in tutti i pazienti maschi con più di 40 anni, nelle donne in età post-menopausale e in tutti i soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare o con storia di malattia coronarica.
- In situazioni di emergenza o nelle EI aortiche in cui la vegetazione potrebbe essere danneggiata dal catetere intravascolare tale procedura può essere sostituita dalla TC coronarica.
- L'ETE intraoperatoria può essere utilizzata come guida alla chirurgia nell'identificazione della localizzazione e dell'estensione dell'infezione e può fornire informazioni circa il corretto funzionamento della protesi valvolare sia durante che dopo l'intervento.

## Principi generali dell'approccio chirurgico:

La chirurgia ha due scopi fondamentali: la rimozione di tutto il tessuto infetto e la ricostruzione della normale anatomia cardiaca.

- Se l'infezione è confinata alle cuspidi o ai foglietti valvolari può essere tentato un intervento conservativo di ricostruzione del tessuto danneggiato, senza sostituzione valvolare; analogamente si può procedere per la rottura isolata di una o più corde

tendinee. La distruzione di un singolo foglietto valvolare o la presenza di un ascesso di per sé non controindicano la ricostruzione.

- Se il danno valvolare è maggiore, o se si ha estensione perivalvolare dell'infezione è fondamentale rimuovere tutto il tessuto necrotico peri-lesionale e procedere alla sostituzione valvolare.
- La letalità legata agli interventi di sostituzione valvolare non varia a seconda del tipo di valvola utilizzato: meccanica vs biologica.
- Le ricostruzioni della valvola mitrale con pericardio autologo o bovino sono efficaci in oltre l'80% dei casi e si associano ad una riduzione della mortalità intraospedaliera; per queste ragioni nelle EI su valvola mitralica è bene considerare sempre l'opzione di un intervento cardiocirurgico precoce, senza necessariamente attendere la risposta alla terapia antibiotica.
- La sostituzione valvolare con protesi meccaniche o biologiche, invece, rappresenta il *gold standard* per le EI su valvola aortica: in questo caso gli interventi di ricostruzione valvolare sono efficaci solo nel 33% dei casi e in mani esperte.
- Il trapianto di cuore può essere necessario nei casi di PVE persistente o ricorrente quando tutte le altre tecniche, mediche e chirurgiche, si siano dimostrate ripetutamente inefficaci.



## Prognosi ed *outcome*

---

### **Fattori prognostici all'ammissione e mortalità intra-ospedaliera:**

Nonostante il progresso nelle tecniche diagnostiche, terapeutiche e strumentali, l'Endocardite Infettiva continua ad essere una patologia molto grave, con tassi di mortalità sostanzialmente stabili da oltre 25 anni.<sup>13</sup>

La letalità intra-ospedaliera dei pazienti con EI varia dal 15 al 30% a seconda delle caratteristiche del soggetto, della presenza o meno di complicazioni cardiache o extra-cardiache, dell'agente infettante e dei rilievi ecocardiografici.<sup>27</sup>

Sono considerati fattori prognostici negativi:

- a) per quanto attiene le caratteristiche del paziente: età avanzata, EI su valvola protesica, diabete mellito o altre comorbidità (immunocompromissione, trattamenti emodialitici, insufficienza respiratoria, etc.); le *healthcare-associated* EI sembrano avere prognosi peggiore di quelle acquisite in comunità, verosimilmente in relazione sia al microrganismo coinvolto, più spesso multi-resistente, che allo stato di salute del paziente.
- b) per le complicate cliniche dell'EI: scompenso cardiaco, insufficienza renale, ictus ischemico moderato/grave od emorragia cerebrale e shock settico; secondo alcuni studi anche il coinvolgimento della valvola mitrale porterebbe ad un aumento della letalità.<sup>13</sup>
- c) per gli agenti eziologici:<sup>20</sup> infezione da *S. aureus* (mortalità 25-47%), da miceti (mortalità >90%) o bacilli Gram-negativi non-HACEK; la persistenza di emocolture positive dopo 48-72 ore dall'inizio della terapia antibiotica è considerata un fattore di rischio indipendente per la mortalità intra-ospedaliera.
- d) per i rilievi ecocardiografici: l'evidenza di complicate perivalvolari, insufficienza valvolare sinistra grave, bassa frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, ipertensione polmonare, presenza e dimensioni delle vegetazioni (la maggior parte degli studi considerano il *cut off* a 10mm<sup>81,82</sup>), grave disfunzione di valvola protesica, chiusura prematura della valvola mitralica o altri segni di pressione telediastolica elevata.

Pazienti con infezione da *S. aureus*, che sviluppino complicate perivalvolari o scompenso cardiaco sono considerati ad altissimo rischio e verosimilmente necessiteranno di intervento chirurgico d'urgenza nelle fasi iniziali della malattia; la co-presenza di questi tre fattori aumenta la letalità al 79% dei casi.

Viceversa, l'infezione da Streptococchi viridanti ed un trattamento combinato medico-chirurgico sono stati associati ad una riduzione della letalità.

La mortalità dell'EI destra nei tossicodipendenti è generalmente bassa, approssimativamente del 5-10%.<sup>83</sup>

L'indicazione chirurgica viene posta nel 40-50% dei pazienti; il paziente che, pur ricevendola, *non* può andare incontro all'intervento in relazione alle sue condizioni generali, complicanze e co-morbilità, ha prognosi infausta nella stragrande maggioranza dei casi.

### **Prognosi a medio e lungo termine:**

La letalità a lungo termine è pari al 25% a sei mesi, 29% ad un anno, 50% a sei anni e 60% a dieci anni. Nelle infezioni su valvola protesica la letalità intraospedaliera è generalmente più elevata (20-40%), specie nelle forme stafilococciche, ma la prognosi a medio-lungo termine non cambia.<sup>84</sup>

L'infezione da microrganismi diversi dagli streptococchi, in particolar EI da *S. aureus*, un minor numero di segni e sintomi indicativi di EI all'ingresso, lo scompenso cardiaco durante la fase attiva di malattia e l'età superiore a 55 anni sono fattori associati ad un aumento della mortalità a lungo termine<sup>85</sup>.

Il ruolo dell'intervento cardiocirurgico precoce nell'outcome a lungo termine dei pazienti con EI è controverso: mentre secondo alcuni Autori influenza positivamente i tassi di sopravvivenza,<sup>86,87</sup> altri non confermano questa associazione.<sup>88</sup>

Dato certo è che il crescente ricorso alla chirurgia durante il primo ricovero ha portato ad una netta diminuzione della necessità di sostituzione valvolare tardiva, che oggi si arresta al 3-8% dei casi.<sup>27</sup>

Al momento della dimissione circa l'8% dei pazienti presenta alterazioni neurologiche cerebrali, senza differenze significative: 1) a seconda della terapia: solo medica *vs* medica+chirurgica; 2) a seconda del tipo di EI: nativa *vs* protesica. L'età maggiore di 55 anni sembra l'unico parametro correlato ad un aumento dell'incidenza di queste manifestazioni.<sup>85</sup>

### **EI ricorrente:**

L'attuale tasso di ricorrenza dell'endocardite in pazienti sopravvissuti ad un precedente episodio varia tra il 2 e il 6%.

Nelle EI ricorrenti è spesso difficile distinguere tra recidiva e re-infezione: in linea si massima, viene considerata "recidiva" l'infezione sostenuta dal medesimo patogeno che si manifesti a meno di 6 mesi dal precedente episodio; la "reinfezione" è invece quella sostenuta da un patogeno differente o quella che si verifica a causa del medesimo microrganismo, ma dopo più di 6 mesi dal precedente episodio. Il sequenziamento del genoma batterico mediante tecniche di biologia molecolare può, quando disponibile, permettere la distinzione definitiva tra le due forme.<sup>89</sup>

Le recidive di EI si verificano frequentemente nell'arco dei due mesi successivi all'interruzione della terapia antibiotica e generalmente sono da attribuire alla scelta di uno schema terapeutico inadeguato sia in termini di opzione che di durata. In entrambi i casi si deve ricorrere ad ulteriori 4-6 settimane di terapia mirata sulla base all'antibiogramma dell'ultimo isolato che potrebbe mostrare un pattern di suscettibilità differente da quello precedente.

Il tasso di recidiva delle NVE da Streptococchi viridanti od Enterococchi successivo ad un trattamento adeguato è rispettivamente inferiore al 2% e pari all'8-20%; nelle EI da *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* o miceti si può assistere ad un fallimento terapeutico più precoce.<sup>20</sup>

Variabili che aumentano il rischio di recidiva sono rappresentate da: EI polimicrobiche, PVE o EI con estensione perivalvolare dell'infezione, positività dell'esame colturale su frammenti valvolari o persistenza di febbre al settimo giorno post-operatorio.

La reinfezione invece, avviene più spesso nei pazienti tossicodipendenti, negli emodializzati, nei portatori di protesi valvolari e in quelli con multipli fattori di rischio per EI. Tale episodi secondari sono gravati da un tasso di mortalità maggiore e più spesso necessitano di intervento.

# Endocardite nel paziente tossicodipendente

---

Le endocarditi destre rappresentano il 5-10% di tutti i casi di EI;<sup>24</sup> nonostante possano insorgere anche in pazienti portatori di *devices* intravascolari, con accesso venoso centrale o con cardiopatie congenite, sono tipicamente legate all'abuso di sostanze per via endovenosa e spesso colpiscono tossicodipendenti con infezioni o co-infezioni da HIV e/o HCV.<sup>90</sup>

## Generalità

Determinare l'incidenza dell'EI nei pazienti tossicodipendenti (TD) è quasi impossibile; in accordo con le caratteristiche demografiche dell'abuso di sostanze, questa patologia colpisce più spesso soggetti maschi tra i 20 e i 40 anni, e generalmente coinvolge valvole sane.

Le sezioni cardiache destre sono interessate in oltre l'80% dei casi e, per motivi ancora non del tutto chiari, la valvola polmonare è quasi sempre risparmiata; il coinvolgimento del cuore sinistro, riportato nel 15-40% dei soggetti, si associa ad una maggior incidenza di scompenso cardiaco ed è riconosciuto come fattore prognostico negativo. La prevalenza dell'infezione da HIV, molto più alta nelle EI tricuspidali, sembra essere l'unica differenza epidemiologica tra EI destre e sinistre.<sup>91</sup>

*S. aureus* è il patogeno di gran lunga più frequente, isolato nel 60-90% dei casi, con prevalenza di MRSA ancora bassa, ma in aumento; i restanti casi sono dovuti ad infezione da Streptococchi viridanti o, più raramente, batteri Gram negativi o miceti, più spesso *Candida* spp.; *Pseudomonas* spp. invece, è più frequente nelle EI polimicrobiche.<sup>90</sup>

L'eziologia stafilococcica è stata associata alla presenza di vegetazioni tricuspidali, mentre le EI sinistre sembrano essere sostenute più spesso da Streptococchi viridanti.

## Caratteristiche cliniche e diagnosi:

Le manifestazioni più comuni nell'EI destra sono legate alla persistente batteriemia e alle embolizzazioni settiche polmonari, con il paziente che spesso si presenta all'attenzione del medico per febbre, dispnea, dolore toracico puntorio e talora emoftoe. Le classiche manifestazioni dell'EI sinistra, compresa la presenza del soffio cardiaco, sono il più delle volte assenti.

L'ETT permette solitamente un'ottima visualizzazione delle vegetazioni tricuspidali; l'ETE può essere utile per valutare un eventuale estensione perivalvolare o il coinvolgimento contestuale delle valvole sinistre.

### Prognosi e terapia:

La prognosi di questi pazienti è migliore rispetto a quella della popolazione generale: infatti, seppur con tassi di recidiva che raggiungono il 30%, i tassi di letalità intra-ospedalieri rimangono inferiori al 10%.

L'eziologia micotica, il coinvolgimento delle valvole sinistre, l'immununo-compromissione grave con una conta di linfociti  $CD4^+ < 200/mm^3$  e la dimensione delle vegetazioni superiore a 20mm sono i fattori associati ad un outcome peggiore.<sup>83,90</sup>

Come nelle altre EI, la scelta degli antibiotici si basa sull'isolamento da emocoltura e sull'antibiogramma corrispondente.

### Terapia medica empirica<sup>6</sup>:

Vista l'alta incidenza delle infezioni da *S. aureus* in questi *setting*, l'iniziale terapia empirica deve sempre comprendere tale patogeno; a seconda della prevalenza locale di MRSA possono essere utilizzati oxacillina piuttosto che vancomicina o daptomicina in associazione alla gentamicina.\*

La scelta deve basarsi anche sul tipo di “sostanza” consumata dal paziente: nell’abuso di pentazocina, ad esempio, è comune l’infezione da *Pseudomonas* spp.; in quello da eroina brown, che per essere disciolta necessita di un pH acido e quindi viene spesso mescolata col succo di limone, è comune l’isolamento di *Candida* spp. ed è quindi opportuno aggiungere un antimicotico allo schema terapeutico.

In accordo con quanto detto precedentemente, nei pazienti tossicodipendenti con sottostanti patologie valvolari o contestuale coinvolgimento del cuore sinistro è opportuno impostare una terapia che tenga conto anche di streptococchi ed enterococchi.

<b>TERAPIA ANTISTAFILOCOCCICA NELLE ENDOCARDITI DESTRE</b>		
<b>Farmaco</b>	<b>Posologia</b>	<b>Commenti</b>
<b>Terapia antistafilococcica standard 2 settimane</b>		
Oxacillina o Cloxacillina  senza Gentamicina	12g/die in infusione continua o in 4-6 somministrazioni con infusione prolungata	Tale terapia è efficace nelle maggior parte delle EI tricuspidali in cui vengano soddisfatti i seguenti criteri: - MSSA; e - buona risposta alla terapia; e - assenza di focalità d'infezione metastatiche o empiema; e - assenza di complicanze intra- o extra-cardiache; e - assenza di contestuale infezione di un'altra valvola; e - vegetazione >20mm; e - paziente non severamente immunocompromesso (con CD4 <sup>+</sup> >200/mm <sup>3</sup> ) con o senza AIDS.  NB: La vancomicina (e i glicopeptidi in generale) non è indicata in

\* Nel trattamento delle EI destre da MSSA chiare evidenze sostengono la superiorità di una terapia con pennicilline penicillinasi-resistenti rispetto ad una terapia basata su glicopeptidi.

		questo <i>setting</i> per la debole attività battericida, la scarsa penetrazione all'interno della vegetazione e per il metabolismo accelerato che mostra nei soggetti TD.
<b>Terapia antistafilococcica standard 4-6 settimane</b>		
Oxacillina o Cloxacillina	12g/die in infusione continua o in 4-6 somministrazioni con infusione prolungata	Il regime terapeutico di 4-6 settimane è raccomandato in tutti i seguenti casi: - risposta clinica o microbiologica lenta (>96h) alla terapia antibiotica; <i>oppure</i> - EI destra complicata da scompenso destro, vegetazione >20mm, insufficienza respiratoria acuta, focalità metastatiche di infezione diverse dal polmone (incluso l'empiema), complicazioni extracardiache (quale ad es. l'IRA); <i>oppure</i> - terapia con agenti diversi dalle penicilline penicillinasi-resistenti; <i>oppure</i> - paziente severamente immunocompromesso (con $CD4^+ < 200/mm^3$ ) con o senza AIDS; <i>oppure</i> - contestuale EI sinistra o su valvola protesica.
più/meno Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni (per 3-5 giorni)	<i>L'associazione della gentamicina, considerata facoltativa da queste linee guida è stata eliminata nelle Linee Guida ESC 2015 per la mancanza di dati che ne dimostrino il beneficio in rapporto alla comprovata tossicità.</i>
Daptomicina	10 mg/Kg/die in infusione rapida (15-30 min)	<b>INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015</b> La daptomicina si è dimostrata non inferiore alle terapie antistafilococciche standard anche nelle EI destre.
più Cloxacillina	12g/die in infusione continua o in 4-6 somministrazioni con infusione prolungata	Nelle EI destre l'associazione con cloxacillina previene l'insorgere di resistenze.
<b>Terapia standard contro MRSA (4-6 settimane)</b>		
Vancomicina	30-60mg/Kg/die in infusione continua o 500mg/6h	<i>In pazienti sensibili alle penicilline (ma senza storia di reazione anafilattica) con EI da MSSA è raccomandato l'uso di cefalosporine (cefazolin 6g/die o cefotaxima 6g/die ev in 3 somministrazioni)</i>
più/meno Gentamicina	3mg/Kg/die ev o im in 2-3 somministrazioni (per 3-5 giorni)	<i>L'associazione della gentamicina è stata eliminata nelle Linee Guida ESC 2015</i>
Daptomicina	10 mg/Kg/die in infusione rapida (15-30 min)	<b>INTRODOTTA DALLE NUOVE LINEE GUIDA ESC 2015</b> La daptomicina è più efficace della Vancomicina per batteriemia da MSSA e MRSA con MIC della vancomicina >1mg/l
più Cloxacillina	12g/die in infusione continua o in 4-6 somministrazioni con infusione prolungata	Nelle EI destre l'associazione con cloxacillina previene l'insorgere di resistenze.
<b>Terapia antistafilococcica orale</b>		
Ciprofloxacina più Rifampicina	750mg x2/die 300mg x2/die	Considerata di seconda scelta alla terapia infusionale classica. Deve essere riservata ai casi in cui quest'ultima non sia attuabile, a patto che il patogeno sia sensibile a tali farmaci, il caso non sia complicato e la <i>compliance</i> del paziente al regime orale possa essere monitorata meticolosamente.

## Terapia chirurgica delle endocarditi destre<sup>6</sup>

Visti gli altissimi tassi di recidiva e la prognosi piuttosto buona delle EI tricuspidali nel paziente tossicodipendente, la chirurgia è generalmente controindicata. Inoltre, la mortalità a lungo termine dei pazienti che sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico è maggiore di quello della popolazione generale.<sup>92</sup>

In accordo con quanto appena detto, l'intervento deve essere considerato soltanto in tre situazioni:

1. Scompenso cardiaco destro da insufficienza tricuspidale grave non responsivo alla terapia diuretica;
2. EI dovute a microrganismi di difficile eradicazione, ad es. da miceti, o batteriemie persistenti o ricorrenti da *S. aureus* o *P. aeruginosa* dopo almeno 7 giorni di terapia antibiotica adeguata;
3. Vegetazioni tricuspidali residue >20mm dopo embolizzazione polmonare multipla associata o meno a scompenso cardiaco destro.

L'eventuale procedura chirurgica deve seguire i seguenti criteri: 1) sbrigliamento della vegetazione infetta o “*vegetectomy*”; 2) ricostruzione valvolare ogni qualvolta questa sia possibile, tentando di evitare l'inserimento di materiali sintetici; 3) se la ricostruzione non è possibile o fallisce si deve procedere con la sostituzione valvolare, generalmente con valvole *homograft* mitraliche criopreservate. In casi estremi è possibile ricorrere alla valvulectomia senza impianto di protesi, rimandando la sostituzione valvolare a dopo la risoluzione dell'evento infettivo acuto ed a confermata disintossicazione; quest'ultima procedura è però gravata da un'alta incidenza di scompenso cardiaco destro.

*In realtà, studi più recenti hanno dimostrato che l'outcome dei pazienti trattati con interventi di sostituzione tricuspidale non è peggiore rispetto a quelli che hanno subito ricostruzione valvolare: nelle Linee Guida aggiornate le due procedure sono considerate paritarie e la scelta tra le due viene rimandata al chirurgo.*

# Casistica della Clinica di Malattie Infettive AOUP nel periodo Gennaio 2006 - Luglio 2016

---

## Scopo dello studio

L'endocardite infettiva (EI), nonostante i progressi raggiunti in campo diagnostico e terapeutico, rimane una patologia mortale; le manifestazioni cliniche del paziente possono essere talmente aspecifiche da portare ad un ritardo diagnostico con conseguenze spesso drammatiche.

L'obiettivo di questo studio è quello di apportare il contributo dell'esperienza Pisana alla comunità scientifica ed accrescere le conoscenze generali su questa patologia infettiva attraverso una valutazione di aspetti demografici, fattori predisponenti, manifestazioni cliniche, accertamenti diagnostici, opzioni terapeutiche ed *outcome* dei pazienti ricoverati per EI nella Clinica di Malattie Infettive AOUP durante gli ultimi dieci anni.

I dati ricavati da questa analisi saranno quindi confrontati con quelli forniti dalla Letteratura, con particolare riferimento alle Linee Guida ESC pubblicate in Agosto 2015. Obiettivo secondario, ma non meno rilevante, sarà un'analisi dei processi attuati nella diagnosi e nella terapia delle EI al fine di individuarne eventuali punti critici e, di conseguenza, permettere un miglioramento dell'iter diagnostico-terapeutico e delle prestazioni future all'interno dell'AOUP.

## Materiali e metodi

Il nostro è uno studio retrospettivo che ha compreso 107 pazienti con diagnosi di EI ricoverati presso la Clinica di Malattie Infettive dell'AOUP nel periodo 1 Gennaio 2006 - 31 Luglio 2016.

La diagnosi di EI è sempre stata formulata in accordo con i Criteri di Durack modificati da Li et al. e sono stati inclusi nell'analisi tutti i pazienti dimessi con diagnosi di EI ritenuta "certa" o "possibile" in relazione a tali criteri.

Lo studio è stato condotto tramite la creazione di un database specifico in cui sono stati inseriti i dati di ciascun paziente relativi a: caratteristiche demografiche, condizioni predisponenti e comorbidità, sede di malattia valvolare, manifestazioni cliniche e complicanze, diagnosi microbiologica, di laboratorio e strumentale, terapia e *outcome*.

Le cartelle cliniche del periodo 2007-2013 sono state ricercate nel database elettronico utilizzato dall'Azienda Ospedaliera, mentre le cartelle del 2006 e del periodo 2014 - 31 Luglio 2016 sono state consultate direttamente presso l'archivio cartaceo della Clinica.



L'analisi statistica è stata condotta sui risultati di maggior rilievo tramite il programma IBM-SPSS *Statistic Base*.

L'analisi dei risultati è stata condotta in *primis* sul totale di EI diagnosticate suddivise poi in Endocarditi su valvola nativa (NVE) ed Endocarditi su valvola protesica (PVE).

Le Endocarditi su *devices* intra-cardiaci, quali *pacemaker* o defibrillatore, non sono state incluse nello studio.

Vista la sostanziale differenza di presentazione, terapia e *outcome* delle Endocarditi del tossicodipendente, tale categoria di pazienti è stata anche analizzata separatamente.

Tra i dati raccolti abbiamo considerato:

- **Caratteristiche demografiche:** sono stati considerati il sesso e l'età alla diagnosi.
- **Valvole coinvolte:** abbiamo distinto le EI con documentata localizzazione mono, bi o tri-valvolare da quelle diagnosticate tali per il sommarsi di criteri maggiori e minori, ma senza evidenza strumentale di interessamento valvolare.

Le endocarditi su valvola protesica poi sono state suddivise in base alla tipologia della protesi coinvolta, meccanica o biologica, ed al tempo intercorso tra chirurgia e diagnosi, differenziando PVE precoci e tardive.

- **Fattori predisponenti:** distinti in comorbidità e fattori di rischio, a loro volta suddivisi in cardiaci ed extra-cardiaci.

Sono state considerate comorbidità malattie croniche quali diabete mellito, cardiopatia ischemica cronica, insufficienza respiratoria cronica o BPCO, insufficienza renale cronica, cirrosi epatica, presenza di neoplasie ed immunosoppressione iatrogena o HIV relata.

Abbiamo considerato fattori di rischio cardiaci la presenza di: valvulopatie degenerative, valvola aortica bicuspidale, prolasso mitralico e la presenza di protesi valvolari.

Tra i fattori di rischio extra cardiaci abbiamo considerato: la presenza di foci dentari, tossicodipendenza, procedure invasive recenti, presenza di catetere venoso centrale (CVC) o catetere venoso centrale ad inserzione periferica (PICC) e storia di pregressa EI.

- **Clinica:** sono stati valutati i parametri clinici all'ingresso in merito a: febbre, astenia, dispnea e/o tachipnea, artralgia/rachialgia/mialgia, confusione mentale ed eventuali disturbi neurologici. Tra i reperti obiettivi abbiamo considerato la comparsa di un *soffio de novo*, la variazione di un soffio preesistente e la presenza di splenomegalia, ematuria o segni dermatologici caratteristici di EI.

I dati clinici sono stati riportati solo per i pazienti ricoverato *ab initio* presso la Clinica di Malattie Infettive poiché per quelli trasferiti da altri Reparti o da altri Ospedali i dati sarebbero stati incompleti e/o falsati da precedenti terapie.

- **Dati ematobiochimici:** è stata considerata la presenza o meno di alterazione degli indici di flogosi: velocità di eritro-sedimentazione (VES), proteina C-reattiva (PCR), procalcitonina

(PCT), fibrinogeno e  $\alpha$ 2-globuline e dei parametri emocromocitometrici, valutando la presenza di anemia (definita da conta dei GR  $< 4.500.000/\text{mmc}$  con emoglobina  $< 13,5 \text{ mg/dL}$  per i maschi e conta dei GR  $< 4.000.000/\text{mmc}$  con emoglobina  $< 11,5 \text{ mg/dL}$  per le femmine) e di leucocitosi con o senza neutrofilia (rispettivamente  $> 10.000/\text{mmc}$  e  $> 75\%$ ). Anche tali dati sono stati riportati solo per i pazienti ricoverati *ab initio* presso la Clinica di Malattie Infettive.

- **Complicanze:** sono state suddivise in cardiache ed extracardiache. Tra le cardiache abbiamo considerato lo scompenso, la rottura di una o più corde tendinee, la formazione di ascessi e la presenza di leak perivalvolari. Le complicanze extracardiache sono state suddivise a seconda del territorio di embolizzazione in: cerebrali ischemiche o emorragiche, retiniche, spleniche, epatiche, renali, polmonari, muscolari, osteo-articolari e cutanee. Inoltre le complicanze extracardiache sono state distinte in ‘precoci’, se presente alla diagnosi, e ‘tardive’, se comparse successivamente.

- **Diagnosi microbiologica:** abbiamo distinto EI con emocolture positive ed EI con emocolture negative. Nel primo gruppo è stato considerato il/i microorganismo/i isolato/i, con relativo profilo di suscettibilità antibiotica nei casi in cui fosse riportato in cartella clinica.

Per completare la diagnosi microbiologica abbiamo ricercato i referti degli esami istologici e colturali su tessuto valvolare espuntato ogni qual volta il paziente fosse stato sottoposto ad intervento chirurgico o ad autopsia.

- **Diagnosi strumentale:** Sono stati registrati i referti di ECO TTE e TEE,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-TC e Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati. Per ognuno di essi è stato valutato se il risultato fosse positivo, ovvero deponesse a favore della diagnosi di EI, negativo, cioè non compatibile con EI, o dubbio. Sono stati inoltre distinti i tre principali rilievi ecocardiografici: presenza di vegetazione, ascesso o leak perivalvolari e sono state annotate le dimensioni della vegetazione, qualora riportate nel referto. Le dimensioni della vegetazione ( $< 10\text{mm}$ ,  $10\text{-}15\text{mm}$  e  $> 15\text{mm}$ ) sono state poi messe in relazione a complicanze emboliche ed outcome.

Particolare attenzione è stata posta ai casi con Eco TTE negativo ma Eco TEE positivo o dubbio, al fine di valutare la sensibilità relativa delle due metodiche.

Inoltre abbiamo riportato i casi con Eco TTE e Eco TEE negativi ma Scintigrafia e/o PET-TC positive.

La Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati veniva utilizzata per la diagnostica già prima del 2006 e quindi i dati sono stati raccolti su tutta la coorte di pazienti analizzati; la PET-TC, invece, è un esame entrato nella pratica clinica nel 2008, e la statistica è da riferirsi solo ai pazienti ricoverati dal 2008 al 1 Luglio 2016.

Le diagnosi di “EI possibile” sono state poi rivalutate alla luce dei risultati di Scintigrafia e PET-TC, in accordo agli aggiornamenti dei criteri diagnostici della *Task Force* ESC nelle

ultime Linee Guida; tale verifica è stata fatta anche nei casi di NVE, nonostante le Linee Guida ne raccomandino l'utilizzo solamente per le PVE, al fine di testare l'impatto che le nuove tecniche di *imaging* nucleare potrebbero avere anche in questo campo.

- **Terapia medica:** la terapia medica è stata innanzitutto distinta in empirica, quando non guidata da una diagnosi eziologica, e mirata. Per ogni schema terapeutico sono state annotate durata ed eventuali modifiche sostenute da eventi avversi e/o fallimenti terapeutici.

Abbiamo distinto gli antibiotici utilizzati, singolarmente od in associazione, per classe differenziando: penicilline, cefalosporine, carbapenemi, aminoglicosidi, glicopeptidi, fluorochinoloni, rifamicine (rifampicina), cotrimossazolo, lipopeptidi (daptomicina) e oxazolidinoni (linezolid).

Abbiamo considerato i dati complessivi e quelli specifici per *S. aureus*, CNS e *Streptococcus* spp..

È stato poi annotato, laddove riportato, il tempo di negativizzazione delle emocolture nei pazienti con EI da MSSA e da CNS trattati con oxacillina e/o daptomicina singolarmente od in associazione al fine di valutare eventuali differenze significative.

- **Terapia medica domiciliare e/o post operatoria:** sono state riportate le terapie e la durata sia del *follow up* domiciliare che post-chirurgico, laddove sia stato possibile.

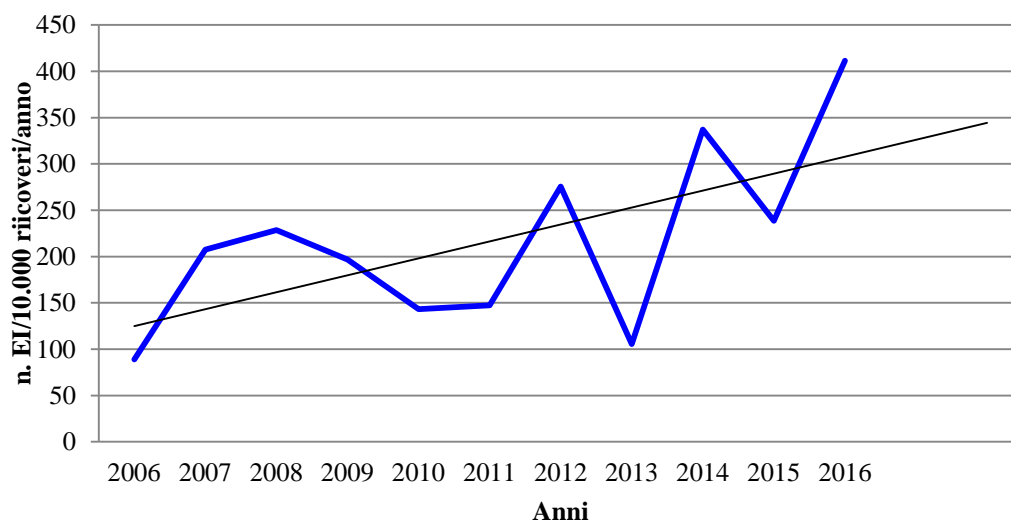
- **Terapia chirurgica e outcome:** sono stati considerati: la guarigione con o senza ricorso alla cardiochirurgia ed il decesso.

- **Diagnosi:** abbiamo considerato le EI diagnosticate alla dimissione come “definite” o “possibili” in accordo ai Criteri modificati di Duke. Le EI “possibili” sono state poi rivalutate secondo gli aggiornamenti della Task Force ESC.

# Analisi dei risultati

Nel periodo 1 Gennaio 2006 – 31 Luglio 2016 sono state diagnosticati 107 casi di EI; il trend temporale è riportato nel Grafico n.1.

**Grafico 1:** Casi EI nel periodo 1 Gennaio 2006 - 31 Luglio 2016/10.000 ricoveri annui. In nero è messa in evidenza la linea di tendenza dell'incidenza.



## EI su totale dei ricoveri complessivi ed annui:

- **2006:** 5/107 casi (4,6%); 88,8/10.000 ricoveri/anno.
- **2007:** 11/107 casi (10,3%); 207,5/10.000 ricoveri/anno.
- **2008:** 13/107 casi (12,1%); 228,5/10.000 ricoveri/anno.
- **2009:** 10/107 casi (9,3%); 196,9/10.000 ricoveri/anno.
- **2010:** 7/107 casi (6,5%); 143,1/10.000 ricoveri/anno.
- **2011:** 7/107 casi (6,5%); 147,4/10.000 ricoveri/anno.
- **2012:** 13/107 casi (12,1%); 275,4/10.000 ricoveri/anno.
- **2013:** 5/107 casi (4,6%); 105,5/10.000 ricoveri/anno.
- **2014:** 15/107 casi (14,0%); 337,1/10.000 ricoveri/anno.
- **2015:** 11/107 casi (10,3%); 238,6/10.000 ricoveri/anno.
- **1 Gennaio- 31 Luglio 2016:** 10/107 casi (9,3%). 411,5/10.000 ricoveri/anno.

## Caratteristiche demografiche

Abbiamo complessivamente valutato 107 pazienti con diagnosi di Endocardite Infettiva, di cui 60/107 (56,1%) su valvola nativa e 34/107 su protesi valvolare (31,8%); nei restanti 13/107 casi (12,1%) le indagini strumentali non hanno permesso di documentare la sede valvolare di infezione: 6 dei 13 pazienti, però, erano portatori di valvole protesiche e sono stati considerati nel seguente studio come pazienti con PVE.

Per una miglior interpretazione dei dati, abbiamo quindi individuato 67/107 casi di NVE (60/107 con sede certa e 7 con sede ignota) e 40/107 con PVE (34/107 con sede certa e 6 con sede ignota).

Il gruppo di pazienti analizzato è risultato composto da 70/107 maschi (65,4%) e 37/107 femmine (34,6%).

L'età media è risultata 61,9 anni (range 20-93), minore nei pazienti con NVE rispetto a quelli con PVE: 56,1 vs 71,5 anni.

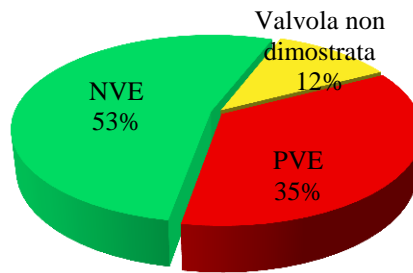
I maschi sono stati colpiti in media più precocemente delle femmine: 60,1 vs 65,3 anni nella casistica generale, 57,7 vs 55,4 nelle NVE e 69,0 vs 75,3 anni nelle PVE.

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE			
	Totale	NVE	PVE
<b>Numero di episodi</b>	107	60 + 7	34 + 6
Maschi (%)	70 (65,4)	46 (68,7)	24 (60,0)
Femmine (%)	37 (34,6)	21 (31,3)	16 (40,0)
<b>Età media</b> (range)	61,9 (93-20)	56,1 (93-20)	71,5 (89-33)
età media Maschi	60,1	55,4	69,0
età media Femmine	65,3	57,7	75,3

**Tabella 1:** Caratteristiche demografiche dei pazienti con diagnosi di EI

È stato condotto un test U di Mann Whitney per determinare se vi fosse differenza nella distribuzione dell'età tra i pz con NVE e PVE: l'età mediana dei pz con PVE (74 anni, IQR 16 anni) è risultata significativamente maggiore dell'età mediana dei pazienti con NVE (57 anni IQR 28 anni),  $U=2.018,000$ ,  $z=2.018,000$  e  $p<0,0005$ .

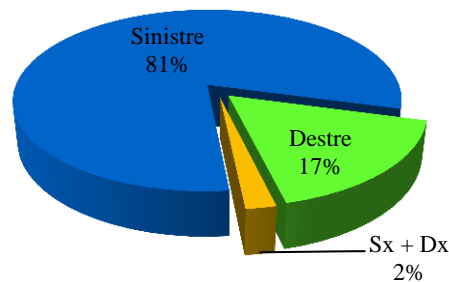
## Valvole colpite



**Grafico 2:** Prevalenza delle sedi di coinvolgimento valvolare

In 94/107 pazienti (87,8%) è stata strumentalmente evidenziata la sede di infezione valvolare; nel 63,2% dei pazienti è stata colpita una valvola nativa in (60/94), mentre nel 36,8% dei casi è stata coinvolta una protesi valvolare (34/94).

Le sezioni sinistre erano interessate in 76/94 casi (80,9%), le destre in 16/94 casi (17,0%) ed entrambe le sezioni in 2/94 casi (2,1%). Le sezioni sinistre sono risultate le più colpite sia per le NVE che per le PVE: mentre la valvola aortica è risultata maggiormente coinvolta rispetto alla mitrale nelle NVE, nelle PVE mitrale ed aortica sono state coinvolte in egual misura.

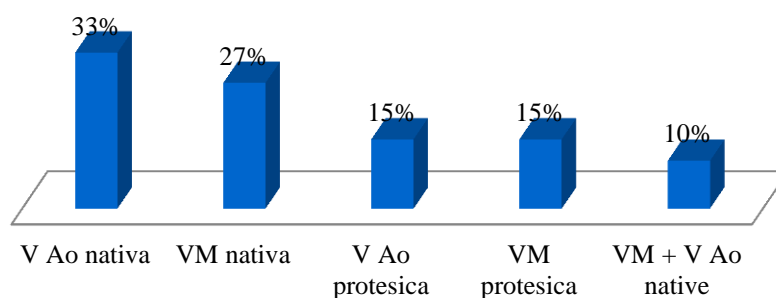


**Grafico 3:** Sezioni cardiache interessate da EI

Per le sezioni sinistre erano interessate:

- valvola mitrale in 29/76 casi (38,2%): 13 NVE e 16 PVE;
- valvola aortica in 36/76 casi (47,4%): 20 NVE e 16 PVE;
- complesso mitro/aortico in 11/76 casi (14,5%): tutte NVE.

**Grafico 4:** Sede di infezione valvolare delle EI sinistre. VM: valvola mitrale; V Ao: valvola aortica



Per le sezioni destre si trattava di 16 casi tutti su valvola tricuspidale: 14/16 NVE e 2/16 PVE.

I 2 casi di interessamento sinistro + destro erano NVE con:

- 1 caso di EI mitro/aortica/tricuspidale, in una donna con anamnesi muta successivamente andata incontro ad *exitus*;
- 1 caso mitro/tricuspidale in un maschio con trapianto renale recente, andato incontro ad *exitus*.

SEDI di EI				
Sede	Valvola/protesi	Totale	NVE	PVE
Sezioni sinistre (n: 76=80,9%)	Aortica (%)	36 (38,3)	20 (33,3)	16 (47,0)
	Mitralica (%)	29 (30,9)	13 (21,7)	16 (47,0)
	Mitrale + Aortica (%)	11 (11,7)	11 (18,4)	0
Sezioni destre (n: 16=17,0%)	Tricuspidale (%)	16 (17,0)	14 (23,3)	2 (6,0)
	Polmonare (%)	0	0	0
Sezioni sinistre + destre (n:2 = 2,1%)		2 (2,1)	2 (3,3)	0
Ignota (n:13)			7	6
Totale		94 + 13	60 + 7	34 + 6

**Tabella 2:** Sedi di Endocardite Infettiva

### Endocarditi su valvola protesica:

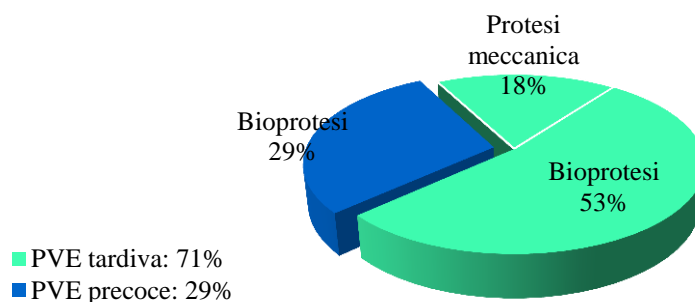
Le sezioni sinistre sono state coinvolte in 32/34 casi (94,1%), 16 con protesi mitralica e 16 aortica; le sezioni destre in 2/34 casi (5,9%).

Le 32 protesi sinistre sono risultate: meccaniche in 6 casi (18,7%), di cui 3 mitraliche, 1 aortica isolata e 2 aortica + tubo valvolato, e biologiche in 26 casi (81,3%), di cui 13 mitraliche e 13 aortiche.

Le 2 protesi destre erano entrambe bioprotesi tricuspidali.

10 dei 34 casi di PVE sono risultati precoci (29,4%) e 24 tardivi (70,6%).

Le PVE su valvola meccanica (6/34, 17,6%), comprendendo ad un intervallo di tempo superiore ai 12 mesi dall'intervento, sono risultate tutte tardive; le PVE su bioprotesi (28/34, 82,6%) invece, sono risultate precoci, cioè entro 12 mesi dall'intervento, in 10 casi (4 mitraliche, 5 aortiche e 1 tricuspide) e tardive in 18 casi (9 mitraliche, 8 aortiche e 1 tricuspide).



**Grafico 5:** PVE precoci e tardive.

Dei 6 pazienti con protesi valvolare in cui non è stato possibile individuare il sito d'interessamento cardiaco, 5 erano portatori di protesi biologica e 1 di protesi meccanica; alla luce di quanto appena detto, sono stati inclusi nei corrispettivi gruppi.

PVE: PROTESI BIOLOGICA				
Sede	Protesi valvolare	Totale	Precoce	Tardiva
<b>Cuore Sinistro</b> (n: 26=92,9%)	<b>Aortica (%)</b>	13 (46,4)	5 (38,5)	8 (61,5)
	<b>Mitralica</b>	13 (46,4)	4 (30,8)	9 (69,2)
<b>Cuore destro</b> (n: 2=7,1%)	<b>Tricuspide</b>	2 (7,1)	1 (50,0)	1 (50,0)
	<b>Polmonare</b>	0	0	0
<b>Ignota (n:5)</b>		5	/	/
<b>Totale</b>		28 + 5	10 (35,7)	18 (64,3)

PVE: PROTESI MECCANICA				
Sede	Protesi valvolare	Totale	Precoce	Tardiva
<b>Cuore Sinistro</b> (n: 6=100%)	<b>Aortica (%)</b>	1 (16,7)	0	1
	<b>Mitralica</b>	3 (50,0)	0	3
	<b>Tubo valvolato aortico</b>	2 (33,3)	0	2
<b>Cuore destro</b> (n: 0=0%)	<b>Tricuspide</b>	0	0	0
	<b>Polmonare</b>	0	0	0
<b>Ignota (n:1)</b>		1	/	/
<b>Totale</b>		6 + 1	0	6

**Tabella 3:** PVE biologiche e meccaniche

## Fattori predisponenti

In 102/107 pazienti dello studio (95,3%) è stata documentata la presenza di almeno una condizione predisponente, intesa come comorbidità e/o fattore di rischio cardiaco od



extracardiaco: in particolare, 50/102 pazienti (46,7%) presentavano 1 sola condizione e 52/102 (48,6%) almeno 2.

Le comorbidità erano rappresentate da:

- diabete mellito (DM): ha rappresentato la comorbidità più frequente, presente in 21/102 pazienti (20,6%).
- insufficienza renale cronica (IRC) e/o necessità di emodialisi sono state riscontrate rispettivamente in 16/102 e 4/102 casi (15,7% e 3,9%);
- insufficienza respiratoria cronica e/o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) in 16/102 pazienti (15,7%);
- cirrosi epatica in 8/102 pazienti (7,8%);
- neoplasie in 14/102 pazienti (13,9%).

I fattori di rischio cardiaci riscontrati nella nostra casistica sono risultati così distribuiti:

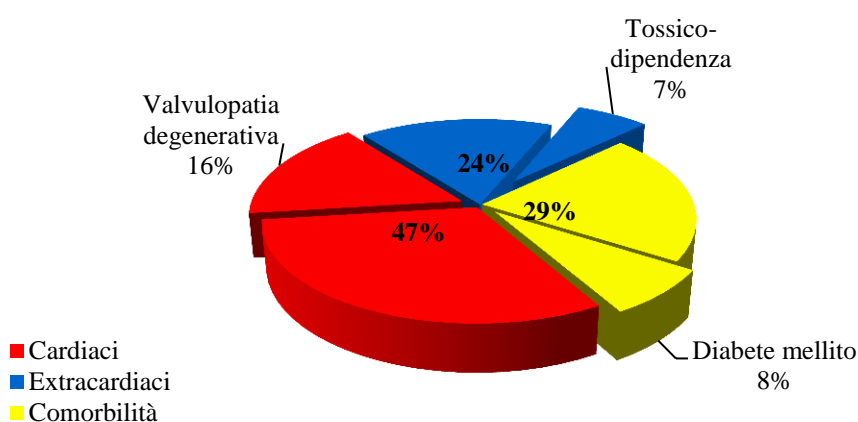
- Valvulopatia degenerativa: riportata in poco meno della totalità dei soggetti (45/102, 44,5%), è stato il fattore di rischio predominante nello sviluppo di EI;
- Bicuspidia aortica: 9/102 pazienti (8,9%);
- Prolasso della valvola mitrale: 5/102 casi (4,9%);
- Cardiopatia ischemica cronica: 21/102 casi (20,8%);
- Pregressa EI: 9/102 casi (8,9%);
- Presenza di valvole protesiche: 42/102 casi (41,2%); in particolare, in 34/42 pazienti è stata fatta diagnosi di PVE (80,9%), in 6/42 non è stato possibile documentare il sito di interessamento valvolare (14,3%) e in 2 di loro è stata interessata una valvola nativa nonostante fosse presente la protesi valvolare (4,8%). Si trattava, nello specifico, di due pazienti portatori di protesi mitralica in cui sia ETT che ETE avevano visualizzato vegetazioni endocarditiche su valvola aortica nativa: in uno dei due le emocolture sono rimaste persistentemente negative e l'EI è stata definita "possibile"; nell'altro, invece, è stato isolato *S. epidermidis* Oxa-R e l'EI è stata definita "certa" per il sommarsi di criteri maggiori e minori secondo Duke.

Per quanto attiene i fattori di rischio extra-cardiaci invece:

- 18/102 pazienti erano tossicodipendenti (17,8%);
- 18/102 (17,8%) erano stati sottoposti a procedure invasive, quali interventi odontoiatrici o chirurgici, cateterismo vascolare o tecniche diagnostiche invasive;
- 16/102 presentavano foci dentari (15,8%) da cui poteva essersi sviluppata la batteriemia;
- 9/102 pazienti erano immunocompromessi (8,9%);
- 3 pazienti presentavano un accesso venoso centrale ritenuto fonte d'infezione (2,9%).

Nel complesso i fattori predisponenti maggiori sono risultati la degenerazione valvolare (44.1% dei casi), seguita da: presenza di protesi valvolari (41.1%), con percentuale d'interessamento maggiore per le bioprotesi (33.3%) rispetto alle protesi meccaniche (7.8%), diabete mellito e cardiopatia ischemica cronica (presenti entrambi nel 20.6% dei casi); anche la tossicodipendenza è stata un fattore predisponente rilevante, presente nel 17.6% dei casi, e prevalente nei pazienti portatori di valvole native (TD con NVE 16/18 e con PVE 2/18).

**Grafico 6:** Distribuzione relativa dei fattori predisponenti, distinti in comorbidità, fattori di rischio cardiaci e fattori di rischio extra-cardiaci. Il fattore di rischio prevalente per classe è evidenziato come sezione a sé stante della torta.

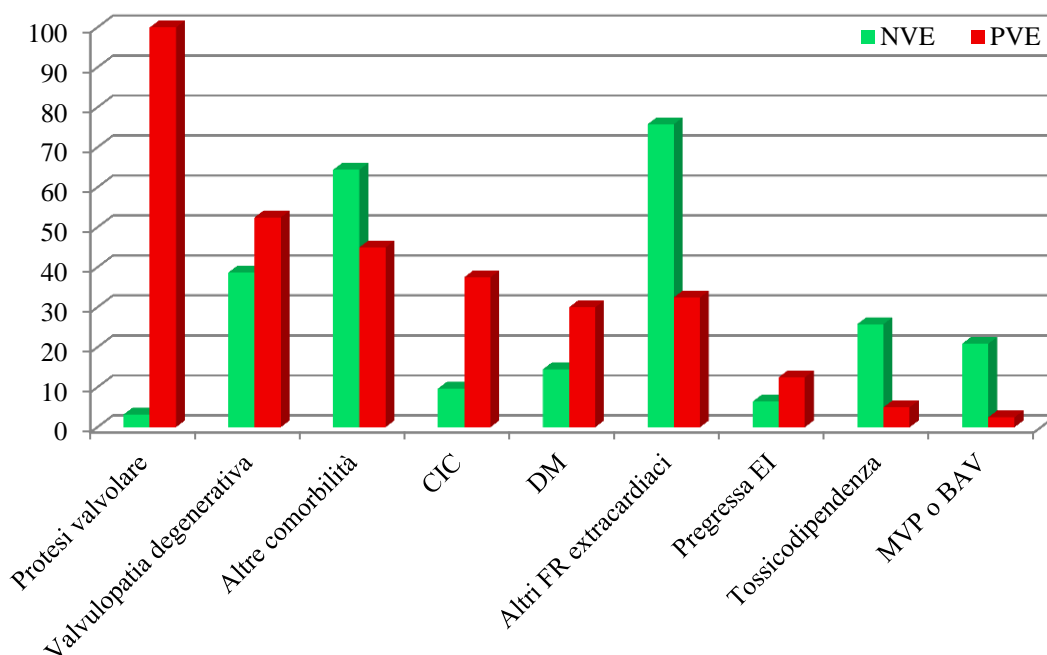


La distribuzione relativa dei fattori predisponenti nei pazienti con NVE e PVE è riportata nella Tabella n.4 ed illustrata nel Grafico n.7. Sono stati condotti il test Chi-quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher tra le variabili “fattori predisponenti” e “tipologia di valvola interessata” per evidenziare eventuali differenze significative nelle condizioni predisponenti NVE e PVE: i risultati sono espressi dai valori di *p value* riportati nella medesima Tabella.

FATTORI PREDISPONENTI				
	Totale (n:107)	NVE (n:60+7)	PVE (n:34+6)	p value
Assenti (%)	4,7	7,5	0	
Valvulopatia degenerativa (%)	44,1	38,7	52,5	p>0,05
Protesi valvolare:	41,1:	3,2:	100:	p<0,0005
Protesi meccanica	7,8	1,6	82,5	/
Bioprotesi	33,3	1,6	17,5	/
Diabete mellito	20,6	14,5	30,0	p=0,037
Cardiopatía ischemica cronica	20,6	9,7	37,5	p<0,0005
Tossicodipendenza	17,6	25,8	5,0	p=0,012
Procedure invasive	17,6	21,0	12,5	p>0,05
Insufficienza renale cronica	15,7	14,5	17,5	p>0,05
Insufficienza respiratoria cronica / BPCO	15,7	16,1	15,0	p>0,05
Foci dentari	15,7	24,2	2,5	p=0,005
Neoplasie	13,7	16,1	10,0	p>0,05
Pregressa EI	8,8	6,4	12,5	p>0,05
Immunocompromissione	8,8	11,3	5,0	p>0,05
Valvola aortica bicuspidè	8,8	14,5	0	p=0,015
Cirrosi epatica	7,8	11,3	2,5	p>0,05
Prolasso della valvola mitrale	4,9	6,4	2,5	p>0,05
Emodialisi	3,9	6,4	0	p>0,05
CVC/PICC	2,9	3,2	2,5	p>0,05

**Tabella 4:** Distribuzione percentuale dei fattori predisponenti nella nostra casistica. La *p value* indica il livello di significatività della differenza nelle condizioni predisponenti in NVE e PVE osservato tramite test Chi-quadrato di Pearson o il test esatto di Fisher.

**Grafico 7:** Distribuzione relativa dei fattori predisponenti nei pazienti con NVE (in verde) *versus* PVE (in rosso). MVP: prolasso della valvola mitralica; BAV: valvola aortica bicuspidè; FR: fattori di rischio; DM: diabete mellito; CIC: cardiopatía ischemica cronica.



È stata effettuata analisi di regressione logistica binomiale per valutare il contributo di età, CIC, DM, Foci dentari e TD allo sviluppo di PVE. Il modello di regressione logistica era statisticamente significativo:  $\chi^2(5)=29,139$ ,  $p<0,0005$ . Il modello spiega il 32,5% della varianza (Nagerkerke  $R^2$ ) e classifica correttamente il 72% dei casi. La sensibilità=52,5, specificità=83,6; il valore predittivo positivo è 65,6%, il valore predittivo negativo è 74,6%. Delle 5 variabili esaminate la CIC si è rivelata associata allo sviluppo di PVE in modo statisticamente significativo.

Per quanto attiene invece l'analisi dei fattori predisponenti in funzione della sezione cardiaca interessata è emersa una correlazione significativa tra:

- la presenza di protesi valvolari e/o di alterazioni degenerative delle valvole e l'interessamento delle sezioni cardiache sinistre: rispettivamente  $p=0,023$  e  $p=0,013$ ;
- la tossicodipendenza e l'interessamento delle sezioni cardiache destre:  $p<0,0005$ .

## Agenti eziologici:

Le emocolture sono risultate positive in 93 pazienti su 107 totali (86,9%); di queste, 89/93 (95,7%) sono risultate monomicrobiche e 4/93 (4,3%) polimicrobiche, per un totale di 98 isolati.

In 14/107 casi (13,1%), invece, sono rimaste persistentemente negative e la terapia è stata necessariamente impostata su base empirica.

Batteri Gram positivi sono stati isolati nel 96% dei casi (94/98) e Gram negativi nel 4% (4/98).

*Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. sono risultati i patogeni più frequenti, responsabili rispettivamente del 38,8 e del 32,6% delle EI (75% del totale).

*S. aureus* è stato isolato in 24/98 casi (24,5%): 18/24 in NVE (75%) e 6/24 in PVE (25%); la prevalenza di MRSA è stata del 8,3%: 2/24 casi, entrambi PVE precoci (in un caso dopo 2 mesi e nell'altro dopo 4 mesi dall'intervento di sostituzione valvolare).

I **CNS** sono stati isolati in 14/98 casi (14,3%), 4/14 in NVE (28,6%) e 10/14 in PVE (71,4%).

*S. epidermidis* è risultato il CNS più frequente (9/14, 64,3%) sia nelle NVE (4/9, 44,4%) che nelle PVE (5/9, 55,5%). 8/9 *S. epidermidis* erano Oxa-R e uno Oxa-S.

Tra gli altri CNS isolati (5/14): *S. hominis* Oxa-S in 1 caso di PVE, *S. lugdunensis*, in 2 casi con PVE: 1/2 Oxa-R; *S. capitis* e *S. warnerii*, entrambi Oxa-S, in 1 caso di PVE polimicrobica in associazione a *S. lugdunensis*.

Gli **Streptococchi viridanti** sono stati i secondi microrganismi più comunemente isolati: 19/98 casi (19,4%), di cui 15/19 in NVE (78,9%) e 4/19 in PVE (21,1%); gli isolati erano: *S. mitis* (8/19, 42,1%), *S. sanguinis* (5/19, 26,3%), altri Streptococchi (6/19, 31,6%: 1 *S. salivarius*, 2 *S. oralis*, 1 *S. constellatus*, 1 *S. gordonii* e 1 *Streptococcus* spp.)

*S. gallolyticus* **biotipo I** è stato identificato in 8/98 casi (8,2%), 6/8 in NVE (75%) e 2/8 PVE (25%).

Tra gli **altri Streptococchi**, abbiamo avuto 4 casi su valvola nativa: 1 da *S. pneumoniae* con associata meningite purulenta, 1 da *Abiotrophia defectiva*., 1 da *S. agalactiae* e 1 da *S. dysgalactiae*.

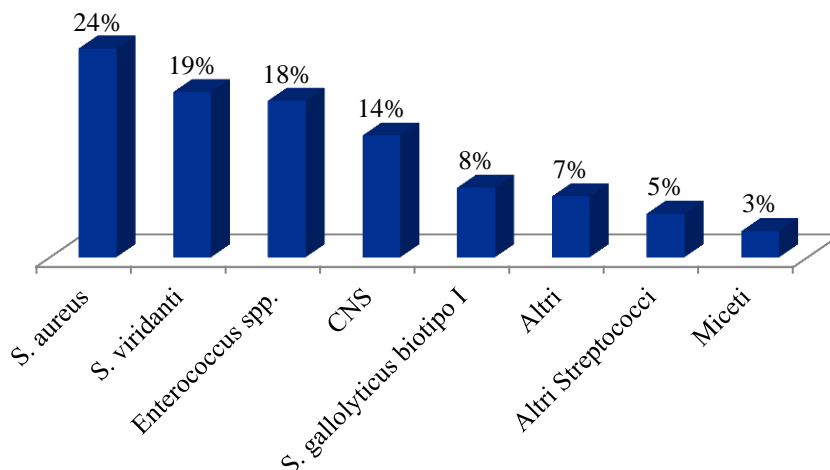
Gli **Enterococchi** sono stati solati in 18/98 casi totali (18,4%), 6/18 in NVE (33,3%) e 12/18 in PVE (66,7%); *E. faecalis* in 16/18 (88,9%) e *E. faecium* in 2/18 (11,1%).

Microrganismi del **gruppo HACEK** (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*) sono stati isolati in 1/98 casi di NVE (1,0%).

Tra gli **altri** isolati: 3/98 casi (3,1%) di NVE da *P. aeruginosa*; 2/98 casi (2,0%) di EI da *Listeria monocytogenes*, uno dei quali su valvola nativa e l'altro su protesi; 1/98 casi di NVE da *Cellulomonas* spp..

In 3/98 casi (3,1%) è stata isolata *Candida* spp.; in tutti i 3 casi si trattava di una PVE: *C. albicans* in 1 caso (25%) e *C. parapsilosis* in 2 casi (75%).

**Grafico 8:** Risultati delle emocolture nei 107 pazienti inclusi nello studio



Abbiamo condotto un test Chi-quadrato di Pearson tra le variabili “isolamento microbiologico” e “sezione cardiaca interessata” per ricercare la presenza di una differenza significativa della prevalenza di un microrganismo specifico nelle EI sinistre rispetto alle destre; è emerso che:

- l’isolamento di *Staphylococcus* spp. in generale e di *S. aureus* nello specifico hanno mostrato una prevalenza significativamente maggiore nelle EI destre: rispettivamente  $p=0,03$  e  $p<0,0005$ .
- l’isolamento di *Streptococcus* spp. in generale e di *S. viridanti* nello specifico hanno mostrato una prevalenza significativamente maggiore nelle EI sinistre: rispettivamente  $p=0,002$  e  $p=0,036$ .

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA			
		Totale (n:107)	NVE (n:60+7)
			PVE (n:34 +6)
Emocolture negative (%)		14 (13,1)	10 (14,9)
Emocolture positive (%)		93 (86,9)	57 (85,1)
	Monomicrobiche	89 (95,7)	55 (82,1)
	Polimicrobiche	4 (4,3)	2 (3,0)
Totale isolati		98	59

<i>Staphylococcus</i> spp.		38 (38,8)	22 (37,3)	16 (41,0)
	<i>S. aureus</i> (%)	24 (24,5)	18 (30,5)	6 (15,4)
	CNS (%)	14 (14,3)	4 (6,8)	10 (25,6)
	<i>S. epidermidis</i> (%)	9 (64,3)	4 (100,0)	5 (50,0)
	<i>S. lugdunensis</i>	2 (14,3)	0	2 (20,0)
	<i>S. hominis</i>	1 (7,2)	0	1 (10,0)
	<i>S. capitis</i>	1 (7,2)	0	1 (10,0)
	<i>S. warneri</i>	1 (7,2)	0	1 (10,0)

<b>Streptococcus spp.</b>		<b>32 (32,6)</b>	<b>25 (42,4)</b>	<b>7 (17,9)</b>
	<b>Streptococchi viridanti (%)</b>	19 (19,4)	15 (25,4)	4 (10,2)
	<i>S. mitis</i>	8 (42,1)	6 (40,0)	2 (50,0)
	<i>S. salivarius</i>	1 (5,3)	0	1 (25,0)
	<i>S. sanguinis</i>	5 (26,3)	5 (33,3)	0
	<i>S. oralis</i>	2 (10,5)	2 (13,3)	0
	<i>S. gordonii</i>	1 (5,3)	1 (6,7)	0
	<i>S. constellatus</i>	1 (5,3)	1 (6,7)	0
	<b>Streptococcus gallolyticus biotipo I (%)</b>	8 (8,2)	6 (10,2)	2 (5,1)
	<b>Streptococcus agalactiae (%)</b>	2 (2,0)	2 (3,4)	0
	<b>Streptococcus dysgalactiae (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,7)	0
	<b>Streptococcus pneumoniae (%)</b>	1 (1,0)	1 (1,7)	0
	<b>Nutritionally Variant Streptococci (%)</b>	1 (1,0)	0	1 (2,6)
	<i>Abiotrophia defectiva</i>	1	0	1
<b>Enterococcus spp.</b>		<b>18 (18,4)</b>	<b>6 (10,2)</b>	<b>12 (30,8)</b>
	<b>Enterococcus faecalis (%)</b>	16 (16,3)	6 (10,2)	10 (25,6)
	<b>Enterococcus faecium (%)</b>	2 (2,0)	0	2 (5,1)
<b>Gruppo HACEK</b>		<b>1 (1,0)</b>	<b>1 (1,7)</b>	<b>0</b>
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	0
<b>Altri</b>		<b>6 (6,1)</b>	<b>5 (8,5)</b>	<b>1 (2,6)</b>
	<i>Cellulomonas (%)</i>	1 (1,0)	1 (1,7)	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (% del totale degli isolati)	3 (3,1)	3 (5,1)	0
	<i>Listeria monocytogenes (%)</i>	2 (2,0)	1 (1,7)	1 (2,6)
<b>Miceti</b>		<b>3 (3,1)</b>	<b>0</b>	<b>3 (7,7)</b>
	<b>Candida spp.</b>	3	0	3
	<i>C. albicans (%)</i>	1 (33,3)	0	1 (33,3)
	<i>C. parapsilosis</i>	2 (66,7)	0	2 (66,7)

**Tabella 5:** Diagnosi microbiologica dei 107 casi di EI: sul totale dei pazienti, sui pazienti con NVE e su quelli con PVE.

Per Le NVE gli isolati sono stati 59/98 e sono stati rappresentati da, in ordine di frequenza:

- 18/59 casi da MSSA (30,5%);
- 15/59 casi da *S. viridanti* (25,4%), di cui: 6/15 da *S. mitis* (40%), 5/15 da *S. sanguinis* (33,3%), 2/15 da *S. oralis* (10,5%), 1/15 da *S. gordonii* (6,7%) e 1/15 da *S. constellatus* (6,7%).
- 6/59 casi da *E. faecalis* (10,2%);
- 6/59 casi da *S. gallolyticus* biotipo I (10,2%);
- 4/59 casi da CNS (6,8%), tutti da *S. epidermidis* Oxa-R;
- 3/59 casi da *P. aeruginosa* (5,1%);
- 2/59 casi da *S. agalactiae* (3,4%)
- 1/59 casi da *S. dysgalactiae*, 1/59 da *S. pneumoniae*, 1/59 da *H. parainfluenzae*, 1/59 da *L. monocytogenes*, e 1/59 da *Cellulomonas* spp. (1,7% ciascuno).

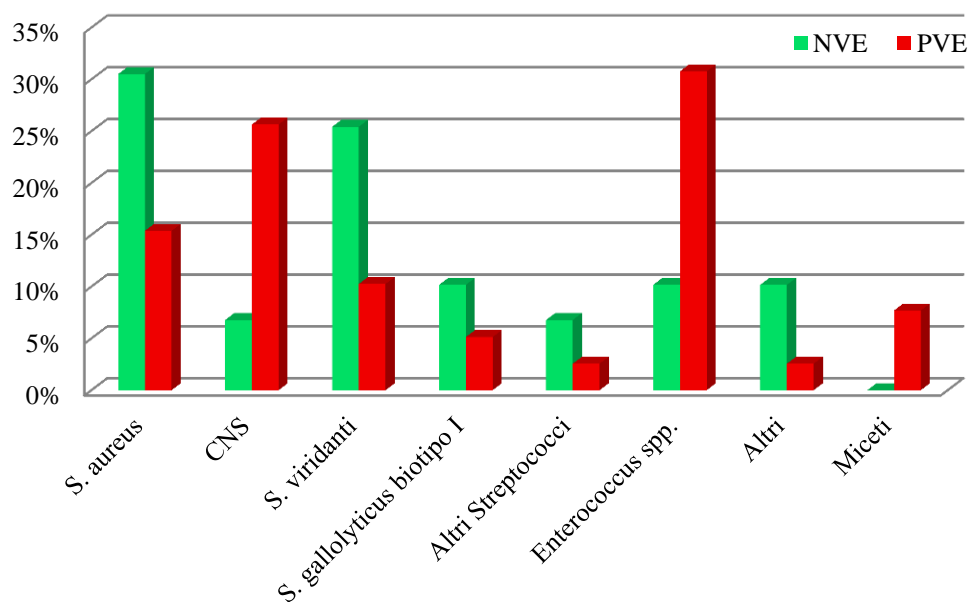
Per Le PVE gli isolati sono stati 39/98 e sono stati rappresentati da, in ordine di frequenza:

- 12/39 casi da *Enterococcus* spp. (30,8%), di cui 10/12 da *E. faecalis* (83,3%) e 2/18 da *E. faecium* (16,7%). Il test esatto di Fisher ha dimostrato una correlazione

statisticamente significativa tra l'isolamento di questi batteri e l'EI su protesi valvolare, con  $p=0,016$ .

- 10/39 casi da CNS (25,6%), di cui: 5/10 *S. epidermidis* (50%), 4/5 Oxa-R; 2/10 *S. lugdunensis* (20%), 1/2 Oxa-R; 1/10 *S. hominis*, 1/10 *S. hominis* e 1/10 *S. hominis* (10% ciascuno). Come per gli enterococchi, il test Chi-quadrato di Pearson ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra l'isolamento di questi batteri e l'EI su protesi valvolare, con  $p=0,005$ .
- 6/39 casi da MSSA (15,4%), di cui 4/6 MSSA e 2/6 MRSA;
- 4/39 casi da *S. viridanti* (10,2%), di cui 2/4 da *S. mitis* (50%); 1/4 da *S. salivarius* e 1/4 da *Streptococcus* spp. (25% ciascuno);
- 3/39 casi da *Candida* spp. (7,7%), di cui 1/3 da *C. albicans* e 2/3 da *C. parapsylosis*;
- 2/39 casi da *S. gallolyticus* biotipo I (10,2%);
- 1/39 casi da *Abiotrophia Defectiva* e 1/39 da *L. monocytogenes* (2,6% ciascuno).

**Grafico 9:** Prevalenza degli agenti eziologici nei casi di NVE (in verde) versus PVE (in rosso)



Per analizzare la correlazione tra il tipo di valvola coinvolta e l'isolamento microbiologico abbiamo condotto una simulazione di Monte Carlo basata su 10.000 campioni casuali: ne è risultata una associazione statisticamente significativa, con rapporto di verosimiglianza (5)=19,22 e  $p=0,002$  (intervallo di confidenza 99%, 0,001-0,004). Si è osservata una associazione moderatamente forte tra le due variabili:  $\phi=0,425$ ,  $p=0,003$  (CI 99% 0,001-0,004).



### Isolamenti da emocolture nelle PVE: distinzione tra PVE precoci e tardive

Come già descritto nella sezione “Interessamento valvolare”, il nostro studio ha compreso 34 casi di PVE con interessamento valvolare accertato: 10 PVE a genesi precoce (29,4%) e 24 PVE a genesi tardiva (70,6%).

Le emocolture sono rimaste negative in 3 casi di PVE tardiva e sono risultate polimicrobiche in 1 caso di PVE precoce (*S. aureus* + *E. faecalis*), per un totale di 32 isolati: 21 nei pazienti con PVE tardiva e 11 nei pazienti con PVE precoce.

I risultati sono esposti nella Tabella n.6, da cui emerge che:

- *S. aureus* è stato isolato nel 18,2% delle *early* PVE (2/11) e nel 14,3% delle *late* PVE (3/21).
- I CNS, invece, sono risultati prevalenti nelle PVE precoci rispetto alle tardive: 6/11 casi nel primo gruppo (54,5%) e 2/21 casi nel secondo (9,5%). Essendo isolati in 6 casi su 11 totali delle PVE precoci, poi, hanno rappresentato l'agente eziologico più frequente in questa categoria di pazienti.
- Gli Streptococchi viridanti, come anche *S. gallolyticus* bitipo I, sono stati isolati solamente in pazienti con PVE tardiva: rispettivamente 4/21 casi (19,1) e 2/21 casi (9,5%).
- *Enterococcus* spp. è stato isolato in 2/11 casi di PVE precoce (18,2%) e in 7/21 casi di PVE tardiva (33,3%). Rappresentando il 33,3% degli isolati in questa categoria di pazienti, poi, gli enterococchi sono risultati gli agenti patogeni più frequenti delle PVE tardive.

Anche in questo caso è stato eseguito un test di Monte Carlo basato su 10.000 campioni casuali per analizzare la correlazione tra il risultato dell'isolamento da emocoltura ed il tempo di insorgenza della PVE (*early versus late* PVE): è stata osservata una forte tendenza alla significatività statistica, con  $p=0,056$ .

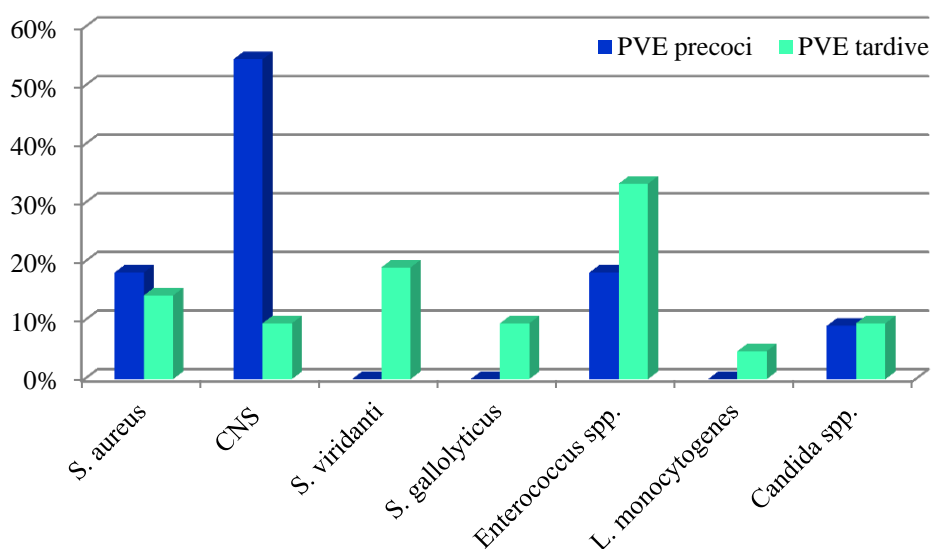
Il test esatto di Fisher ha mostrato una associazione statisticamente significativa tra PVE precoce e isolamento di batteri del genere “*Staphylococcus*” ( $p=0,016$ ); lo stesso test condotto specificatamente sulle variabili “isolamento di *S. aureus*” o “isolamento di CNS” e “PVE precoce/tardiva” non ha mostrato differenze statisticamente significative.

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DELLE PVE			
		PVE precoci (n: 10)	PVE tardive (n: 24)
Totale isolati		11	21
<i>Staphylococcus</i> spp.		8 (72,7)	5 (23,8)
	<i>S. aureus</i> (%)	2 (18,2)	3 (14,3)
	CNS (%)	6 (54,5)	2 (9,5)
	<i>S. epidermidis</i> (%)	1 (16,7)	2 (100,0)
	<i>S. lugdunensis</i>	2 (33,3)	0

	<i>S. hominis</i>	1 (16,7)	0
	<i>S. capitis</i>	1 (16,7)	0
	<i>S.warneri</i>	1 (16,7)	0
	<b><i>Streptococcus spp.</i></b>	<b>0</b>	<b>6 (28,6)</b>
	<i>Streptococchi viridanti</i> (%)	0	4 (19,1)
	<i>Streptococcus gallolyticus</i> biotipo I (%)	0	2 (9,5)
	<b><i>Enterococcus spp.</i></b>	<b>2(18,2)</b>	<b>7 (33,3)</b>
	<i>Enterococcus faecalis</i> (%)	2(18,2)	5 (23,8)
	<i>Enterococcus faecium</i> (%)	0	2 (9,5)
	<i>Listeria monocytogenes</i>	0	<b>1 (4,8)</b>
	<b><i>Candida spp.</i></b>	<b>1 (9,1)</b>	<b>2 (9,5)</b>
	<i>C. albicans</i> (%)	1 (9,1)	0
	<i>C. parapsilosis</i>	0	2 (9,5)

**Tabella 6:** Diagnosi microbiologica nei pazienti con PVE precoce e tardiva

**Grafico 10:** Prevalenza degli agenti eziologici nei casi di PVE precoce (in blu) rispetto ai casi di PVE tardiva (in verde)



## Diagnosi su materiale chirurgico e autoptico

È stato possibile reperire i referti degli esami istologici e colturali su tessuto valvolare espuntato solamente in 5 dei 34 pazienti (27 operati e 7 deceduti) candidabili.

Tutti i 5 lembi valvolari provenivano da pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare in elezione: 4/5 sono risultati sterili mentre 1/5 ha dato esito positivo permettendo al personale medico della Clinica di modificare lo schema terapeutico in atto sulla base del profilo di suscettibilità specifico del microrganismo isolato.

L'esiguità di tali dati dimostra che l'analisi microbiologica del pezzo operatorio non è ancora entrata nella comune pratica di gestione dei pazienti con EI ed andrebbe pertanto incentivata nelle varie realtà ospedaliere. Vista l'inconsistenza dei dati ricavati, questa parte di analisi non verrà discussa successivamente.

## Dati Clinici ed Ematobiochimici

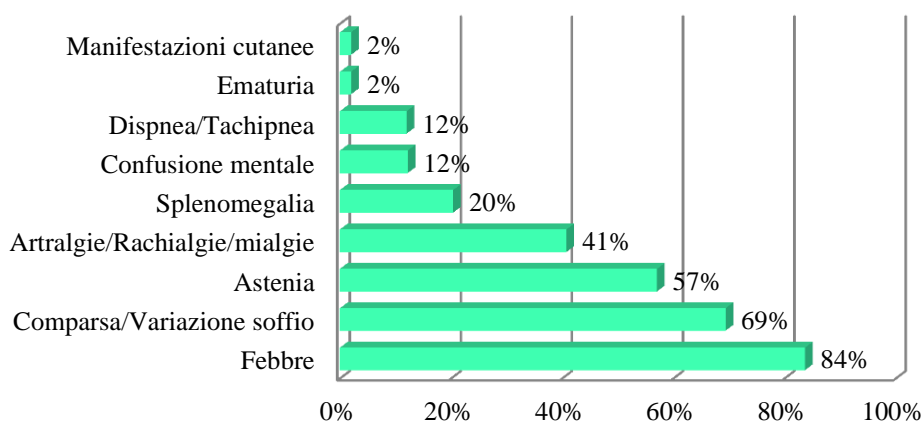
Come è stato spiegato nella sezione 'Materiali e metodi', i dati clinici ed ematobiochimici sono stati riportati solo per i pazienti ricoverato *ab initio* presso la Clinica di Malattie Infettive poiché per quelli trasferiti da altri Reparti o da altri Ospedali i dati sarebbero stati incompleti e/o falsati da precedenti terapie; pertanto, l'analisi è stata effettuata solo nei 49 dei 107 casi di EI ricoverati *ab initio* nella nostra U.O. visto che 58/107 pazienti sono stati trasferiti alla nostra U.O. da altri Reparti della AOUP o da altri Ospedali.

Nei 49/107 casi valutabili (30/49 NVE e 19/49 PVE):

- La febbre è stata il segno più frequente, presente in oltre l'80% dei pazienti (41/49).
- La comparsa di un *soffio de novo* o la variazione di un soffio noto sono stati documentati nel 70% dei casi (34/49), confermandosi un'importante manifestazione di EI; è da segnalare che, pur non raggiungendo la significatività statistica, nelle PVE tali reperti sono stati molto meno frequenti rispetto che nelle NVE: 43 vs 80%.
- L'astenia è stata un sintomo d'accompagnamento nel 60% dei pazienti (28/49).
- Il 40% (20/49) dei pazienti ha lamentato dolori osteo-articolari variamente localizzati.
- In 10/49 casi (20,4%) è stata rilevata splenomegalia.
- 6/49 (12,2%) presentavano dispnea e tachipnea; la prevalenza di questo sintomo è risultata significativamente maggiore nei pazienti con EI destra,  $p < 0,0005$ .
- 6/49 (12,2%) lamentavano confusione mentale.
- Ematuria è stata rilevata in 1/49 pazienti (20,4%).
- In nessun paziente si è rilevato alterazione del visus e solo 1/49 ha presentato manifestazioni cutanee (20,4%).

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i dati clinici rilevati e il tipo di valvola interessata dal processo infettivo (NVE vs PVE):  $p > 0,05$ .

**Grafico 11:** Presentazione clinica all'ingresso in Malattie Infettive AOUP



Tra gli esami ematochimici, l'innalzamento di PCR è stato ritrovato in 49/49 casi (100%) e l'allungamento della VES in 16/49 dei casi (94%); rispettivamente nel 69% (34/49) e nel 57% (28/49) dei pazienti si è documentato l'aumento di  $\alpha$ 2-globuline e fibrinogeno.

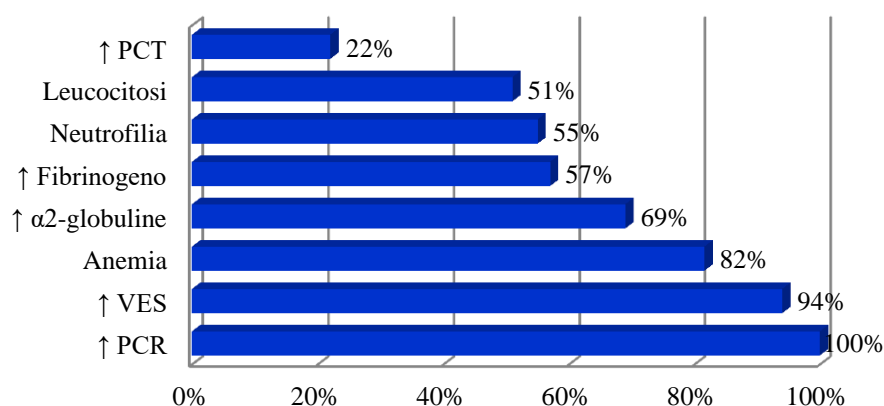
La procalcitonina è risultata aumentata solo nel 22,4% dei pazienti (11/49).

L'anemia è stata un ritrovamento comune, presente in oltre l'80% dei casi (40/49)

Neutrofilia e leucocitosi sono state ritrovate in poco più della metà dei pazienti (rispettivamente 27/49, 55% e 25/49, 51%).

Il fattore reumatoide, considerato uno dei criteri minori secondo Duke, è risultato positivo in 9/49 pazienti (18,4%).

**Grafico 12:** Alterazioni ematobiochimiche presenti all'ingresso in Malattie Infettive AOUP



	Totale (n:49)	NVE (n:30)	PVE (n:19)
<b>Dati CLINICI</b>			
<b>Febbre</b>	41 (83,7)	24 (80,0)	17 (89,5)
<b>Comparsa/variazione di un soffio</b>	34 (69,4)	23 (76,7)	11 (57,9)
<b>Astenia</b>	28 (57,1)	16 (53,3)	12 (63,1)
<b>Artralgie/Rachialgie/Mialgie</b>	20 (40,8)	15 (50,0)	5 (26,3)
<b>Splenomegalia</b>	10 (20,4)	7 (23,3)	3 (15,8)
<b>Confusione mentale</b>	6 (12,2)	4 (13,3)	2 (10,5)
<b>Dispnea/tachipnea</b>	6 (12,2)	4 (11,4)	2 (10,5)
<b>Ematuria</b>	1 (2,0)	1 (3,3)	0
<b>Manifestazioni cutanee</b>	1 (2,0)	0	1 (5,3)
<b>Alterazioni del visus</b>	0	0	0
<b>Dati EMATOBIOCHIMICI</b>			
<b>↑ PCR</b>	49 (100,0)	30 (100,0)	19 (100,0)
<b>↑ VES</b>	46 (93,9)	29 (96,7)	17 (89,5)
<b>Anemia (↓ Hb)</b>	40 (81,6)	24 (80,0)	16 (84,2)
<b>↑ <math>\alpha</math>2-globuline</b>	34 (69,4)	26 (86,7)	8 (42,1)
<b>↑ Fibrinogeno</b>	28 (57,1)	20 (66,7)	8 (42,1)
<b>Neutrofilia</b>	27 (55,1)	17 (56,7)	10 (52,6)
<b>Leucocitosi</b>	25 (51,0)	17 (56,7)	8 (42,1)
<b>↓ RBC</b>	24 (49,0)	11 (36,7)	13 (68,4)
<b>↑ PCT</b>	11 (22,4)	9 (30,0)	2 (10,5)
<b>Fattore reumatoide</b>	9 (18,4)	6 (20,0)	3 (15,8)

**Tabella 7:** Dati clinici ed ematobiochimici all'ingresso in Malattie Infettive AOUP

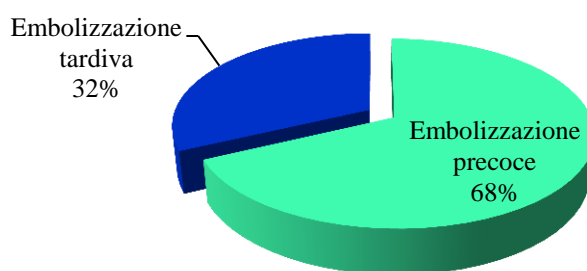
## Complicanze

Quasi il 90% dei pazienti inclusi nel nostro studio (96/107) ha presentato almeno una complicanza cardiaca (30/107) o embolica (66/107) nel corso della malattia.

In particolare, il 61,7% dei casi di EI (66/107) è stato complicato da uno o più eventi embolici, che sono risultati distribuiti come segue:

- 15/66 pazienti (22,7%) hanno presentato eventi embolici cerebrali ischemici od emorragici: singoli in 13/15 casi (86,7%) e multipli in 2/15 (13,3%).
- 51/66 pazienti (77,3%) hanno presentato manifestazioni emboliche periferiche: singole in 32/51 casi (62,7%) e multiple in 19/51 (37,3%) con coinvolgimento di:
  - milza con lesioni infartuali: 20/51 casi (39,2%);
  - polmone: 16/51 casi (31,4%);
  - colonna vertebrale con spondilodisciti: 14/51 casi (27,5%);
  - articolazioni con artriti settiche: 9/51 (17,6%);
  - rene con infarto: 5/51 (9,8%);
  - muscoli con raccolte ascessuali: 4/51 (7,8%);
  - occhio con microemboli retinici: 3/51 (5,9%);
  - cute con macchie di Janeway: 3/51 (5,9%);
  - fegato con raccolta ascessuale: 1/51 (2,0%), in una paziente tossicodipendente con NVE aortica da *E. faecalis*.

Nel 68,2% dei pazienti (45/66) le complicanze emboliche si sono presentate prima che fosse posta diagnosi di EI.

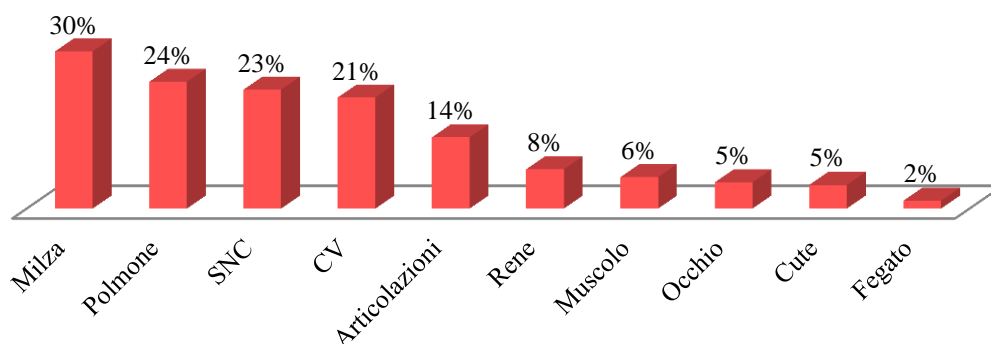


**Grafico 13:** Complicanze emboliche distinte in base al tempo di insorgenza rispetto alla diagnosi di EI

Nel complesso gli organi e/o gli apparati interessati da manifestazioni emboliche sono riportate nel Grafico n. 14.

Le sedi più frequenti di embolizzazione sono state, in ordine decrescente: milza, polmone, SNC e colonna vertebrale con manifestazioni spondilodiscitiche.

**Grafico 14:** Sede di embolizzazione delle Endocarditi Infettive.



In ultima analisi, le 67 NVE sono state complicate da eventi embolici in 47/67 casi (70,1%), di cui 9/47 centrali (19,1%) e 38/47 periferiche (80,9%).

Le 40 PVE, invece, sono state complicate da eventi embolici in 19/40 casi (47,5%) di cui 6/19 centrali (31,6%) e 13/19 periferici (68,4%).

Stando a quanto appena riportato:

- l'incidenza delle manifestazioni emboliche è risultata nel complesso maggiore nelle NVE rispetto alle PVE: 70,1 vs 47,5%;
- L'incidenza delle embolie cerebrali è risultata minore nei pazienti con NVE rispetto ai pazienti con PVE: 19,1 vs 31,6%, ma non è stata registrata una differenza statisticamente significativa.
- L'incidenza delle embolie periferiche è stata maggiore nei pazienti con NVE rispetto ai pazienti con PVE: 80,9 vs 68,4%; questa volta il test Chi-quadrato di Pearson ha dimostrato la presenza di una differenza statisticamente significativa, con  $p=0,015$ .

17/18 casi (94,4%) di EI con coinvolgimento tricuspide sono stati complicati da almeno un evento embolico; sono stati interessati, in ordine di frequenza:

- polmone: 16/17 (94,1%);
- CV con spondilodiscite: 4/17 (23,5%);
- articolazioni con artriti settiche: 3/17 (17,6%);
- SNC con lesioni ischemiche e/o emorragiche: 1/17 (5,9%);
- milza con infarti splenici: 1/17 (5,9%).

Il test esatto di Fisher ha dimostrato una differenza significativa nell'incidenza di complicanze emboliche nelle EI destre rispetto alle EI sinistre: destra > sinistra,  $p=0,001$ .

49/78 casi (62,2%) di EI con coinvolgimento delle sezioni sinistre sono stati complicati da almeno un evento embolico; sono stati interessati, in ordine di frequenza:

- milza con infarti splenici: 19/49 (38,8%);
- SNC con lesioni ischemiche e/o emorragiche: 16/49 (32,6%);
- CV con spondilodiscite: 10/49 (20,4%);
- articolazioni con artriti settiche: 6/49 (12,2%);
- rene con lesioni infartuali: 5/49 (10,2%);
- muscoli con la formazione di ascessi muscolari: 4/49 (8,2%);
- occhio con microembolismi retinici: 3/49 (6,1%);
- cute con macchie di Janeway: 3/49 (6,1%);
- fegato con lesioni infartuali: 1/49 (2,0%).
- polmone: 16/17 (94,1%);

Le complicanze cardiache si sono presentate nel 28,0% dei pazienti (30/107); in particolare:

- 10 dei 107 pazienti hanno presentato scompenso cardiaco (9,3%): 7 con NVE e 3 con PVE. Il test di Fisher ha mostrato una correlazione significativa tra questa complicazione e l'interessamento delle sezioni cardiache sinistre,  $p=0,050$ .
- In 5/107 pazienti (4,7%) è stata registrata la rottura di almeno una corda tendinea: 4/5 NVE.
- Evidenza ecocardiografica di ascessi o leak è stata documentata in 15 dei 107 casi (14,0%):
  - 6 ascessi perivalvolari (5,6%): 1/6 in un paziente con NVE e gli altri 5/6 in pazienti con PVE, precoce in 2 casi e tardiva negli altri 3; il test esatto di Fisher ha dimostrato la presenza di una differenza significativa tra il tipo di valvola coinvolta nel processo infettivo (NVE vs PVE) e la formazione di ascessi:  $NVE < PVE$ ,  $p=0,027$ .
  - 9 leak perivalvolari (8,4%): 7 in pazienti con NVE e 2 in pazienti con PVE.

L'analisi statistica condotta tra le variabili "complicanze (cardiache, cerebrali o periferiche)" e "isolamento microbiologico" ha mostrato una correlazione statisticamente significativa tra:

- l'isolamento di *Staphylococcus* spp. in generale e di *S. aureus* nello specifico e le complicanze emboliche periferiche, come osservato tramite il test Chi-quadrato di Pearson: rispettivamente  $p=0,028$  e  $p=0,0001$ ;
- l'isolamento di *S. Viridanti* e la rottura di corde tendinee, come osservato tramite il test esatto di Fisher:  $p=0,038$ ;
- l'isolamento di *Streptococcus* spp. e la formazione di leak perivalvolari, come osservato tramite il test esatto di Fisher:  $p=0,016$ .

COMPLICANZE EMBOLICHE (%)			
	Totale (n:107)	NVE (n:60+7)	PVE (n:34+6)
Assenza di complicanze emboliche	41 (38,3)	20 (29,9)	21 (52,5)
Pazienti con complicanze emboliche	<b>66</b> (61,7)	<b>47</b> (70,1)	<b>19</b> (47,5)
Evento embolico cerebrale	15 (22,7)	9 (19,1)	6 (31,6)
Evento embolico periferico	51 (77,3)	38 (80,9)	13 (68,4)
Embolie spleniche	20 (39,2)	14 (36,8)	6 (46,1)
Embolie polmonari	16 (31,4)	13 (34,2)	3 (23,1)
Spondilodisciti	14 (27,4)	11 (28,9)	3 (23,1)
Artriti settiche	9 (17,6)	7 (18,4)	2 (15,4)
Embolizzazione renale	5 (9,8)	3 (7,9)	2 (15,4)
Ascessi muscolari	4 (7,8)	2 (5,3)	2 (15,4)
Localizzazione retinica	3 (5,9)	3 (7,9)	0
Localizzazione cutanea	3 (5,9)	2 (5,3)	1 (7,8)
Embolizzazione epatica	1 (2,0)	1 (2,6)	0

**Tabella 8:** Complicanze emboliche nella totalità dei pazienti, nei casi di NVE e nei casi di PVE

COMPLICANZE CARDIACHE (%)			
Scompenso cardiaco (%)	10 (9,3)	7 (10,4)	3 (7,5)
Rottura di una o più corde tendinee	5 (4,7)	4 (6,0)	1 (2,5)
Ascesso perivalvolare	6 (5,6)	1 (2,5)	5 (12,5)
Leak perivalvolare	9 (8,4)	7 (10,4)	2 (4,0)

**Tabella 9:** Complicanze cardiache nella totalità dei pazienti, nei casi di NVE e nei casi di PVE



## Diagnosi strumentale

L'ecocardiogramma trans-toracico (ETT) è stato eseguito in 105/107 pazienti dello studio (98,1%); nei 2 casi in cui non è stato eseguito, 1 paziente era giunto alla nostra osservazione dopo oltre un mese di degenza in altro Reparto ed 1 paziente è stato trasferito in UTI il giorno stesso dell'ammissione in degenza per l'insorgenza di insufficienza multi organo.

L'ETT è risultato:

- positivo in 61/105 casi (58,1%): in 59/61 si sono evidenziate immagini riferibili a vegetazioni (96,7%) e in 2/61 (3,3%) si sono rilevati ascessi o leak perivalvolari;
- dubbio in 16/105 casi (15,2%);
- negativo in 28/105 (26,7%).

Il test Chi-quadrato di Pearson ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella sensibilità dell'ETT nelle NVE rispetto che nelle PVE:  $p < 0,0005$ .

L' ecocardiogramma trans-esofageo (ETE), invece, è stato effettuato in 57/107 pazienti (53,3%): in particolare, è stato eseguito ETE in 26/61 (42,6%) pazienti con TTE positivo, in 20/28 (71,4%) con ETT negativo e in 11/16 (68,7%) con ETT di dubbia interpretazione.

L'ETE è risultato:

- positivo in 34/57 casi (59,6%): in 31/34 è stata evidenziata una vegetazione (91,2%) ed in 3/34 (8,8%) un leak od un ascesso perivalvolari;
- dubbio in 4/57 casi (7,0%);
- negativo in 19/57 (33,3%).

Come per l'ETT, il test Chi-quadrato di Pearson ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella sensibilità dell'ETE per le NVE rispetto che per le PVE:  $p = 0,021$ .

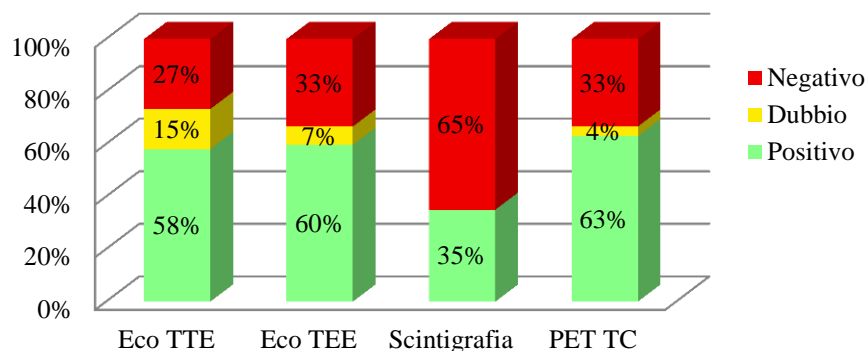
Le tecniche di *imaging* nucleare sono state utilizzate, singolarmente e/o in associazione, in 47/107 casi (43,9%). Come spiegato nella sezione 'Materiali e metodi', i dati relativi alla Scintigrafia sono stati raccolti sui 107 pazienti dello studio, mentre quelli relativi alla PET solo nei 91/107 pazienti ricoverati nel periodo 2008 – 2016, vale a dire 91/107 totali, 57/67 NVE e 34/40 PVE.

Complessivamente sono state effettuate 47 indagini di medicina nucleare: 20 esami scintigrafici con leucociti autologhi marcati e 27 PET TC.

- 7 su 20 **Scintigrafie** hanno rilevato accumulo dei leucociti in sede valvolare e/o perivalvolare (35%), mentre 13 su 20 sono risultate negative (65%). Il test esatto di Fisher non ha mostrato una differenza significativa della sensibilità della Scintigrafia nei casi di NVE rispetto ai casi di PVE.

- la **PET-TC** ha invece mostrato aree di patologico iperaccumulo del tracciante in 18/27 casi (66,7%), risultando negativa solamente in 9/29 casi (33,3%). In questo caso, il test di Fisher ha evidenziato una differenza significativa della sensibilità della PET per NVE piuttosto che per PVE,  $p=0,011$ .

**Grafico 15:** Esito degli esami strumentali utilizzati nella diagnosi di EI.



DIAGNOSI STRUMENTALE					
			Totale (n:107)	NVE (n:60+7)	PVE (n:34+6)
ECOCARDIOGRAMMA TRANS-TORACICO (ETT)					
Totale ETT effettuati (%)			105 (98,1)	67 (100,0)	38 (95,0)
Negativo			28 (26,7)	6 (9,0)	22 (57,9)
Dubbio			16 (15,2)	12 (17,9)	4 (10,5)
Positivo			61(58,1)	49 (73,1)	12 (31,6)
	Vegetazione (%)		59 (96,7)	48 (97,9)	11 (91,7)
		Vegetazione e ascesso perivalvolare	0	0	0
		Vegetazione e leak perivalvolare	1	0	1
	Leak o ascesso perivalvolare (senza vegetazione)		2 (3,3)	1 (2,1)	1 (8,3)
	ECOCARDIOGRAMMA TRANS-ESOFAGEO (ETE)				
Totale ETE effettuati (%)			57 (53,3)	31 (46,3)	26 (65,0)
Negativo			19 (33,3)	6 (19,3)	13 (50,0)
Dubbio			4 (7,0)	3 (9,7)	1 (3,8)
Positivo			34 (59,6)	22 (71,0)	12 (46,2)
	Vegetazione (%)		31 (91,2)	20 (90,9)	11 (91,7)
		Vegetazione e ascesso perivalvolare	3	0	3
		Vegetazione e leak perivalvolare	7	5	2
	Leak o ascesso perivalvolare (senza vegetazione)		3 (8,8)	2 (9,1)	1 (8,3)
	SCINTIGRAFIA CON LEUCOCITI MARCATI				
Totale Scintigrafie effettuate (%)			20 (18,7)	10 (14,9)	10 (25,0)
Negativo			13 (65,0)	6 (60,0)	7 (70,0)
Dubbio			0	0	0
Positivo			7 (35,0)	4 (10,0)	3 (30,0)
PET-TC					
Totale PET effettuati (%)			27 (29,7)	14 (20,1)	13 (32,5)
Negativo			9 (33,3)	8 (57,1)	1 (7,7)
Dubbio			1 (3,7)	1 (7,1)	0
Positivo			17 (63,0)	5 (35,7)	12 (92,1)

**Tabella 10:** Diagnosi strumentale ecocardiografica e di *imaging* nucleare nella totalità dei pazienti, nei casi di NVE e nei casi di PVE

Al fine di stabilire la sensibilità relativa di ETT ed ETE abbiamo valutato i casi in cui le due metodiche avessero dato esito discordante:

DISCORDANZA TRA I RISULTATI DEGLI ESAMI STRUMENTALI					
		ETT			Totale
		negativo	dubbio	positivo	
ETE	negativo	14	4	1	19
	dubbio	1	3	0	4
	positivo	5	3	26	34
Totale		20	10	27	57

**Tabella 11:** Confronto tra i risultati di Eco trans-toracico (ETT) ed Eco trans-esofageo (ETE).

- in 6 dei 20 casi in cui è stato effettuato ETE con ETT negativo (30%) l'ETE ha visualizzato immagini compatibili con una vegetazione: 5 casi certi e 1 dubbio, tutti in pazienti con PVE;
- in 3 degli 11 casi in cui è stato effettuato ETE con ETT dubbio (30,0%), poi, l'ETE ha confermato la presenza di immagini ascrivibili ad EI e, questa volta, tutti in pazienti con NVE.
- l'ETE ha invece escluso la presenza di immagini compatibili con EI in 5 casi in cui l'ETT era stato refertato positivo o dubbio: in particolare, 1 caso con ETT positivo e uno dubbio su NVE e nei 3 casi di PVE in cui era stato effettuato ETE a fronte di ETT dubbio.

Considerando i risultati ETT e/o ETE positivi, quindi, l'ecocardiografia ha permesso di fare diagnosi in 69/105 pazienti (64,8%): 61 ETT positivi + 5 ETE positivi su ETT negativo + 3 ETE positivi su ETT dubbio; considerando i non-negativi, invece, ha permesso di fare diagnosi in 69 certi + 11 dubbi = 80/105 pazienti, il 76,2% del totale.

Al fine di stabilire la sensibilità relativa delle metodiche di *imaging* nucleare ed ecocardiografia abbiamo valutato i casi in cui le due metodiche avessero dato esito discordante:

DISCORDANZA TRA I RISULTATI DEGLI ESAMI STRUMENTALI					
		Ecocardiografia			Totale
		negativo	dubbio	positivo	
Scintigrafia	negativo	7	2	4	13
	positivo	2	0	5	7
Totale		9	2	9	20

**Tabella 12:** Confronto tra Ecocardiografia (ETT+ETE) e Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati.

La Scintigrafia è stata effettuata in 9 pazienti con ETT o ETE negativi, ed in 2 di questi (22,2%) ha evidenziato un accumulo dei leucociti marcati in sede valvolare/perivalvolare.

DISCORDANZA TRA I RISULTATI DEGLI ESAMI STRUMENTALI					
		Ecocardiografia			Totale
		negativo	dubbio	positivo	
<b>PET-Tc</b>	negativo	4	2	3	9
	dubbio	0	1	0	1
	positivo	8	2	7	17
Totale		12	5	10	27

**Tabella 13:** Confronto tra Ecocardiografia (ETT+ETE) e PET-Tc.

La PET-TC è stata effettuata in 27 casi totali, di cui 12 con ETT o ETE negativi: in 8 di questi (66,7%), tutti in pazienti con PVE, ha evidenziato una patologica ipercaptazione del tracciante in sede valvolare/perivalvolare, confermando così il sospetto di EI.

DISCORDANZA TRA I RISULTATI DEGLI ESAMI STRUMENTALI					
		Ecocardiografia			Totale
		negativo	dubbio	positivo	
<b>Imaging nucleare</b>	negativo	11	3	7	21
	dubbio	0	1	0	1
	positivo	10	2	12	24
Totale		21	6	19	46

**Tabella 14:** Confronto tra indagini di *imaging* nucleare e ecocardiografia

46/107 pazienti si è scelto di approfondire l'iter diagnostico con metodiche scintigrafiche; le indagini di Medicina Nucleare hanno permesso di documentare una specifica sede di infezione cardiaca in 10/21 casi con Eco negativo (47,6%) e in 2/6 casi con Eco dubbio (33,3%): 12/27 casi complessivi, 44,4%.

## Terapia

Come riportato nella sezione ‘Materiali e metodi’, nell’analisi della terapia medica abbiamo distinto gli antibiotici utilizzati, singolarmente od in associazione, per classe.

In 14 dei 107 casi totali (in particolare, 10/67 NVE e 4/40 PVE) le emocolture si sono mantenute persistentemente negative e la terapia è stata necessariamente impostata su base empirica.

Nei restanti 93/107 pazienti (86,9%: 57/67 NVE e 36/40 PVE), invece, lo schema terapeutico è stato introdotto e/o modificato in funzione dell’isolamento specifico; in particolare:

- in 12/93 pazienti (12,9%: 5/57 NVE e 7/36 PVE) la terapia è stata impostata su base empirica in attesa della positivizzazione delle emocolture ed è stata modificata in un secondo momento sulla base del profilo di suscettibilità antibiotica del patogeno in causa.
- in 81/93 pazienti (87,1%: 52/57 NVE e 29/36 PVE) la terapia antibiotica è stata mirata *ab initio*.

Nella casistica generale la durata media della terapia in regime ospedaliero è risultata 24,4 giorni: 24,3 nei casi di NVE e 24,4 nei casi di PVE.

Considerando anche la terapia domiciliare, invece, la durata complessiva della terapia è risultata 39,7 giorni: 39 nei casi di NVE e 42 nei casi di PVE.

I farmaci utilizzati sono descritti nelle Tabelle n.15 e 16:

- le penicilline sono risultate la classe di antibiotici in assoluto più utilizzata: 74/107 pazienti, il 69,1%;
- la daptomicina è stata il secondo farmaco più frequente: 56/107 pazienti, il 53,2%.

In ordine, poi, sono stati inclusi negli schemi terapeutici:

- aminoglicosidi: 46/107, 43,0%; gli aminoglicosidi sono utilizzati come farmaci partner nella terapia di *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp.
- cefalosporine: 32/107, 30,0%;
- rifampicina e linezolid: 15/107, 14,0%; la rifampicina è utilizzata come farmaco partner nella terapia di *Staphylococcus* spp.
- carbapenemi: 12/107, 11,2%;
- fluorochinoloni: 10/107, 9,3%; i fluorochinoloni sono utilizzati come farmaci partner nella terapia di *Streptococcus* spp.
- glicopeptidi: 6/107, 5,6%;
- cotrimossazolo: 4/107, 3,7%.

Tra gli antimicotici, invece, sono stati utilizzati: derivati azolici in 7 casi, echinocandine in 3 casi e amfotericina B in 2 casi.

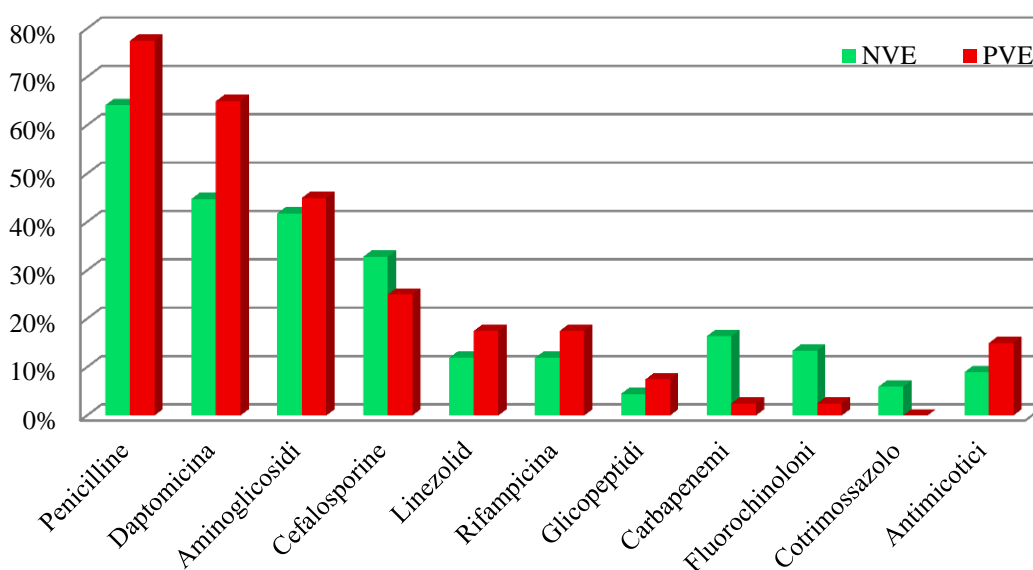
Terapia antibiotica			
	Totale (n:107)	NVE (n:67)	PVE (n:40)
Aminoglicosidi (%)	46 (43,0)	28 (41,8)	18 (45,0)
Carbapenemi	12 (11,2)	11 (16,4)	1 (2,5)
Cefalosporina	32 (29,9)	22 (32,8)	10 (25,0)
Cotrimossazolo	4 (3,7)	4 (6,0)	0
Daptomicina (lipopeptide)	56(52,3)	30 (44,8)	26(65,0)
Fluorochinoloni	10 (9,3)	9 (13,4)	1 (2,5)
Glicopeptidi	6 (5,6)	3 (4,5)	3 (7,5)
Linezolid (oxazolidinone)	15 (14,0)	8 (11,9)	7 (17,5)
Penicillina	74 (69,2)	43 (64,2)	31 (77,5)
Rifampicina (rifamicina)	15 (14,0)	8 (11,9)	7 (17,5)
Terapia antimicotica			
Amfotericina B	2 (1,9)	0	2 (5,0)
Derivato azolico	7 (6,5)	4 (6,0)	3 (7,5)
Echinocandina	3 (2,8)	2 (3,0)	1 (2,5)

**Tabella 15:** Farmaci utilizzati singolarmente od in associazione nei pazienti con EI

Penicilline			
	Totale (n:74)	NVE (n:43)	PVE (n:31)
Amoxicillina/Clavulanato	3 (4,1)	2 (4,7)	1 (3,2)
Ampicillina	18 (24,3)	6 (14,0)	12 (38,7)
Ampicillina/Sulbactam	8 (18,8)	2 (4,7)	6 (19,4)
Oxacillina	17 (23,0)	14 (32,6)	3 (9,7)
Penicillina G	14 (18,9)	9 (20,9)	5 (16,1)
Piperacillina/Tazobactam	14 (18,9)	10 (23,3)	4 (12,9)

**Tabella 16:** Prevalenza dell'utilizzo di penicilline specifiche nei pazienti in cui è stata utilizzata questa classe di farmaci

**Grafico 16:** Prevalenza nell'utilizzo degli antibiotici nei pazienti con NVE *versus* PVE



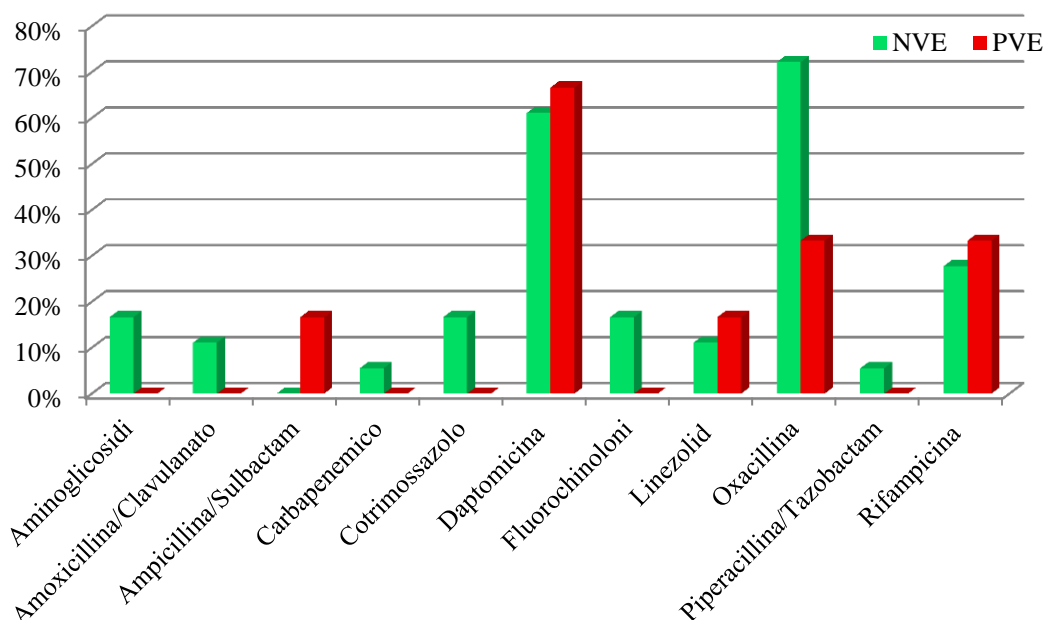
### Terapia effettuata nei casi di EI da *S. aureus*:

Come si può osservare dalla Tabella n.17 gli antibiotici più frequentemente utilizzati nei casi di EI da *S. aureus* sono stati oxacillina e daptomicina, entrambi inclusi nello schema terapeutico in 15/24 casi (62,5%); a seguire, in ordine di frequenza: rifampicina (7/24, 29,2%), aminoglicosidi, fluorochinoloni, cotrimossazolo e linezolid (3/24 ciascuno, 12,5%), amoxicillina/acido clavulanico e carbapenemi (2/24 ciascuno, 8,3%), piperacillina/tazobactam e glicopeptidi (1/24 ciascuno, 4,1%).

Terapia antibiotica nelle EI da <i>S. aureus</i>			
	Totale (n:24)	NVE (n:18)	PVE (n:6)
Aminoglicosidi	3 (12,5)	3 (16,7)	0
Amoxicillina/Clavulanato	2 (8,3)	2 (11,1)	0
Ampicillina/Sulbactam	1 (4,2)	0	1 (17,0)
Carbapenemi	2 (8,3)	1 (5,6)	0
Cotrimossazolo	3 (12,5)	3 (16,7)	0
Daptomicina	15 (62,5)	11 (61,1)	4 (67,0)
Fluorochinoloni	3 (12,5)	3 (16,7)	0
Linezolid	3 (12,5)	2 (11,1)	1 (17,0)
Oxacillina	15 (62,5)	13 (72,2)	2 (33,0)
Piperacillina/Tazobactam	1 (4,2)	1 (5,6)	0
Rifampicina	7 (29,2)	5 (27,8)	2 (33,0)

**Tabella 17:** Terapia effettuata nei casi di EI da *S. aureus* - Aminoglicosidi e rifampicina sono stati utilizzati con farmaco partner

**Grafico 17:** Prevalenza nell'utilizzo degli antibiotici nei pazienti con EI da *S. aureus*; in verde i pazienti con NVE ed in rosso quelli con PVE



Come riportato nella sezione “Diagnosi microbiologica”, *S. aureus* è stato isolato in 24/98 casi totali: 21 dei 24 pazienti (87,5%) sono stati trattati *ab initio* con schemi terapeutici che

includessero oxacillina e/o daptomicina; nei restanti 3 casi (12,5%), invece, sono stati scelti antibiotici differenti (ampicillina/sulbactam in un caso e carapenemi negli altri due).

Il tempo medio di negativizzazione delle emocolture, valutate dal giorno di introduzione della terapia antibiotica alla prima giornata con emocolture negative è risultato:

- 5,4 giorni nei pazienti trattati con daptomicina (range 3-10gg);
- 5,0 giorni nei pazienti trattati con oxacillina (range 2-7gg);
- 7,8 giorni nei pazienti trattati con l'associazione daptomicina + oxacillina (range 6-9gg). 2 soggetti di questo gruppo sono deceduti ed 1 dei 2 è andato incontro ad exitus il giorno stesso della negativizzazione delle emocolture..

### **Terapia effettuata nei casi di EI da CNS:**

Come si può osservare dalla Tabella n.18 la daptomicina è stata l'antibiotico più utilizzato nei casi di EI da CNS: 10/14 casi, 71,4%; a seguire, in ordine di frequenza: rifampicina (5/14, 35,7%), linezolid (3/14, 21,4%), aminoglicosidi, glicopeptidi e piperacillina/tazobactam (2/14 ciascuno, 14,3%) e cefalosporine (1/14, 7,1%).

<b>Terapia antibiotica nelle EI da CNS</b>			
	<b>Totale (n:14)</b>	<b>NVE (n:4)</b>	<b>PVE (n:10)</b>
<b>Aminoglicosidi</b>	2 (14,3)	0	2 (20,0)
<b>Cefalosporina</b>	1 (7,1)	0	1 (10,0)
<b>Daptomicina</b>	10 (71,4)	2 (50,0)	8 (80,0)
<b>Glicopeptidi</b>	2 (14,3)	1 (25,0)	1 (10,0)
<b>Linezolid</b>	3 (21,4)	1 (25,0)	2 (20,0)
<b>Piperacillina/Tazobactam</b>	2 (14,3)	0	2 (20,0)
<b>Rifampicina (rifamicina)</b>	5 (35,7)	1 (25,0)	4 (40,0)

**Tabella 18:** Terapia effettuata nei casi di EI da CNS - Aminoglicosidi e rifampicina sono stati utilizzati con farmaco partner

I CNS sono stati isolati in 14/107 pazienti; di questi:

- 4/14 (28,6%) sono stati trattati con antibiotici differenti da daptomicina od oxacillina: in particolare, sono stati scelti linezolid in 2 casi e aminoglicosidi, glicopeptidi e/o rifampicina in 1 caso ciascuno.
- 10/14 (71,4%) hanno ricevuto una terapia basata sulla daptomicina singolarmente od in associazione.

Dato che nessuno di loro è stato trattato con oxacillina, in questi pazienti non è stato possibile valutare l'efficacia relativa del trattamento con daptomicina rispetto a quello con oxacillina sulla base del tempo di negativizzazione delle emocolture.



**Terapia effettuata nei casi di EI da *Streptococcus* spp.:**

Come si può osservare dalla Tabella n.19, nelle EI da *Streptococcus* spp. aminoglicosidi (farmaci partner nella terapia di *Streptococcus* spp.) e cefalosporine sono stati gli antibiotici più frequentemente utilizzati, presenti nello schema terapeutico rispettivamente in 22/38 casi (57,9%) e 18/38 casi (47,4%); a seguire, in ordine di frequenza: penicillina G (12/38, 31,6%), daptomicina (7/38, 18,4%), ampicillina (4/38, 10,5%), carbapenemi e glicopeptidi (2/38 ciascuno, 5,3%), fluorochinoloni e piperacillina/tazobactam (1/38 ciascuno, 2,6%).

Terapia antibiotica nelle EI da <i>Streptococcus</i> spp.			
	Totale (n:38)	NVE (n:22)	PVE (n:16)
<b>Aminoglicosidi</b>	22 (57,9)	18 (81,8)	4 (25,0)
<b>Ampicillina</b>	4 (10,5)	3 (13,6)	1 (6,3)
<b>Carbapenemi</b>	2 (5,3)	2 (9,1)	0
<b>Cefalosporina</b>	18 (47,4)	14 (63,6)	4 (25,0)
<b>Daptomicina</b>	7 (18,4)	5 (22,7)	2 (12,5)
<b>Fluorochinoloni</b>	1 (2,6)	1 (4,5)	0
<b>Glicopeptidi</b>	2 (5,3)	2 (9,1)	0
<b>Penicillina G</b>	12 (31,6)	9 (41)	3 (18,8)
<b>Piperacillina/Tazobactam</b>	1 (2,6)	1 (4,5)	0

**Tabella 19:** Terapia effettuata nei casi di EI da *Streptococcus* spp. - **Aminoglicosidi e fluorochinoloni sono stati utilizzati con farmaco partner**

## Diagnosi di EI

In accordo ai Criteri modificati di Duke sono state formulate 80 diagnosi di “EI certa” (74,7%) e 27 di “EI possibile” (25,2%).

46 dei 105 pazienti che hanno effettuato ETT e/o ETE hanno approfondito l’iter diagnostico con PET-TC e/o Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati.

In 24 (52,2%) dei 46 pazienti era stata posta diagnosi di “EI certa” a fronte di esame ecocardiografico positivo; nei restanti 22 (47,8%) pazienti, invece, l’EI era stata definita “possibile”. Considerando gli esami di medicina nucleare 8/22 (36,4%) pazienti con diagnosi di “EI possibile” secondo i criteri di Duke “classici” avrebbero potuto avere diagnosi di certezza.

In particolare, dei 107 episodi di EI inclusi in questo studio:

- 54 delle 67 NVE (80,6%) sono state diagnosticate come “EI certe”, mentre 13 delle 64 (19,4%) come “EI possibili”.

Le tecniche di *imaging* nucleare sono state utilizzate in 9/13 pazienti con NVE “possibile”: 1/9 (11,1%) sarebbe potuta essere definita “certa” in accordo alle modifiche ESC dei criteri di Duke. L’analisi statistica condotta sugli episodi di NVE, però, non ha evidenziato alcuna differenza significativa dell’accuratezza diagnostica dei criteri aggiornati rispetto ai “classici”.

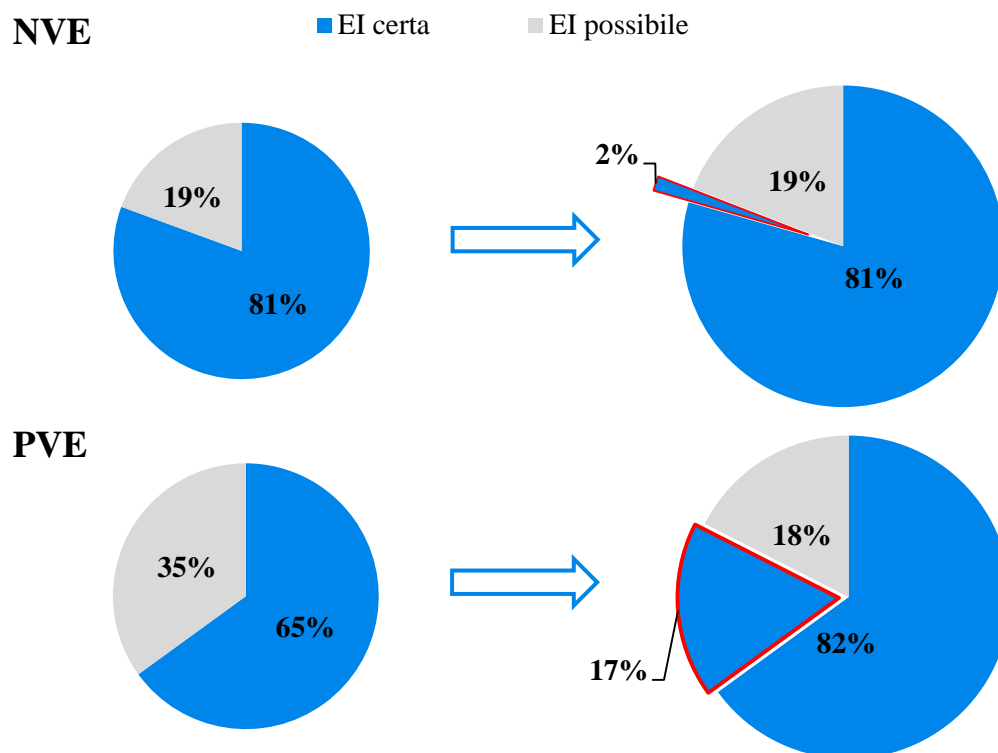
- 26 delle 40 PVE (65,0%) sono state diagnosticate come “EI certe”, mentre 14 delle 40 (35,0%) come “EI possibili”.

Le tecniche di *imaging* nucleare sono state utilizzate per approfondire l’iter diagnostico in 13/14 pazienti con PVE “possibile”: 7/13 (53,8%) sarebbero potute essere definite “certe” in accordo alle modifiche ESC dei criteri di Duke. In questo caso, il test di McNemar condotto specificatamente sui pazienti con PVE ha mostrato una differenza statisticamente significativo nell’accuratezza diagnostica dei criteri di Duke “classici” e quelli aggiornati, con  $p=0,016$ .

Per valutare l’effetto delle metodiche di *imaging* nucleare nella modificazione dell’accuratezza diagnostica dei criteri di Duke abbiamo condotto un test di McNemar per campioni correlati sui 46 pazienti in cui l’iter diagnostico è stato approfondito mediante tecniche di *imaging* nucleare: il test ha mostrato che la differenza da noi rilevata è statisticamente significativa:  $p=0,008$ .

DIAGNOSI in accordo con i Criteri modificati di Duke			
	Totale	NVE	PVE
Numero di episodi	107	60 + 7	34 + 6
<b>Endocardite definita (%)</b>	80 (74,8)	54 (80,6)	26 (65,0)
<b>Endocardite possibile (%)</b>	27 (25,2)	13 (19,4)	14 (35,0)
<b>EI “possibile” che sarebbe stata diagnosticata “certa” in base ai nuovi criteri diagnostici</b> (% del totale delle EI possibili in cui è stato eseguito l' <i>imaging</i> nucleare)	8 (36,4)	1 (11,1)	7 (53,8)

**Tabella 20:** Diagnosi di EI in accordo con i criteri modificati di Duke.



**Grafico 18:** Aumento di accuratezza diagnostica raggiunto grazie agli aggiornamenti dei criteri di Duke nella diagnosi di EI su valvola nativa (in alto) e nelle EI su valvola protesica (in basso). La sezione triangolare in evidenza (contorno rosso) indica la percentuale di EI definite “possibili” nella nostra casistica che sarebbero potute esser definite “certe” in base ai nuovi criteri diagnostici.

## Outcome

85 dei 107 pazienti inclusi nel nostro studio (79,4%) sono stati dimessi dalla Clinica di Malattie Infettive con diagnosi di guarigione: 5 (4,7%) di questi avevano completato l'intera durata del trattamento in regime ospedaliero, mentre gli altri 80 (94,1%), vista la stabilità del quadro clinico, sono stati dimessi prima con indicazione al completamento domiciliare della terapia antibiotica per un periodo compreso tra 1 e 3 settimane.

15 dei 107 pazienti (14,0%) sono stati trasferiti presso reparti di Terapia Intensiva prima del termine della terapia antimicrobica, mentre 7 su 107 (6,5%) sono deceduti.

### a) Trasferimenti

15/107 pazienti (14,0%) sono stati trasferiti in emergenza in UTIC (Unità di Terapia Intensiva Cardiologica) o in Rianimazione per l'insorgere di instabilità emodinamica a seguito di complicanze locali o sistemiche.

Altri 20/107 pazienti (18,7%) sono invece stati trasferiti al termine della terapia antibiotica presso strutture per lungo degenti o di Riabilitazione.

### b) Terapia chirurgica:

Il 25,2% dei pazienti inclusi nel nostro studio (27/107) sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare durante o al termine della terapia antibiotica: 17 maschi e 10 femmine, con età media pari a 57,15 anni.

Distinguendo in base alla sede di interessamento valvolare, è stato sottoposto a cardiocirurgia:

- il 31,3% dei pazienti con NVE (21/67): 6 dei 29 con NVE valvola mitrale (20,7%), 11 dei 36 con NVE su valvola aortica (30,6%) e 4 degli 11 con EI bivalvolare mitro-aortiche (36,4%).
- il 15,0% dei pazienti con PVE (6/40): tutti con bioprotesi, 3 mitraliche e 3 aortiche.

Il test esatto di Fisher ha mostrato una differenza significativa nella necessità di intervento chirurgico tra i pazienti con EI monovalvolare e quelli con EI pluri-valvolare, con  $p=0,006$ .

Al contrario, non è stata evidenziata alcuna correlazione tra la necessità di intervento e la sezione cardiaca interessata.

Le emocolture hanno permesso diagnosi eziologica in 25 dei 27 pazienti (92,6%): gli agenti eziologici in causa sono risultati, in ordine di frequenza:

- *S. viridanti*: 9/25 casi (36%), di cui 4/9 (44,4%) *S. mitis*, 2/9 (22,2%) rispettivamente *S. oralis* e *S. sanguinis* e 1/9 (11,1%) *S. salivarius*;
- *E. faecalis*: 4/25 casi (16%);

- *S. gallolyticus* biotipo I: 4/25 casi (16%);
- *S. aureus*: 3/25 casi (12%);
- *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* e *H. parainfluenzae*: 1/25 casi ciascuno (4%).

Il 92,6% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico (25/27) hanno presentato almeno una complicanza cardiaca (10/27, 37%) o extra-cardiaca (18/27, 66,7%).

Per quanto attiene le complicanze extracardiache:

- 5/18 (27,8%) hanno presentato lesioni cerebrali ischemiche, cui è seguito infarimento emorragico in 1 caso.
- 13/18 (72,2%) hanno presentato eventi embolici periferici che hanno interessato, in ordine di frequenza: milza nel 69,2% dei pazienti (9/13), muscoli e/o articolazioni nel 23,1% dei casi ciascuno (3/13), cute nello stesso numero di soggetti (3/13, 23,1%), reni nel 15,4% (2/13), fegato, retina e colonna vertebrale nel 7,8% dei pazienti ciascuno (7,8%).

Per quanto invece attiene le complicanze cardiache:

- in 4/27 hanno presentato scompenso cardiaco (14,8%);
- in 2/27 è stata documentata la rottura di corde tendinee (7,4%);
- in 6/27 l'ecocardiografia aveva evidenziato ascessi e/o la presenza di leak perivalvolari (22,2%).

Non è stata evidenziata alcuna differenza significativa nella necessità di intervento cardiocirurgico tra i pazienti con e senza decorso complicato di EI.

Le dimensioni della vegetazione endocarditica sono state documentate in 17/27 pazienti: in 7 dei 17 casi (41,2%) sono state refertate lesioni comprese tra 10 e 15mm di lunghezza, mentre in 10 dei 17 (58,8%) vegetazioni >15mm.

### **c) Decesso:**

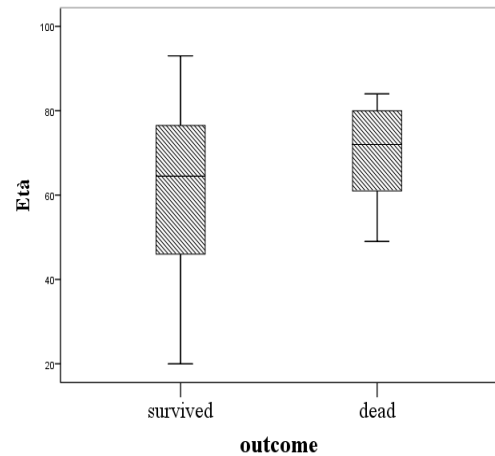
Sono deceduti 7 dei 107 pazienti totali inclusi nello studio (6,5%): 5/70 maschi (7,1%) e 2/37 femmine (5,4%), con età media pari a 69,6 anni.

In particolare, sono andati incontro ad exitus 5 dei 67 pazienti con NVE (7,5%), 4 maschi e 1 femmina con età media pari a 67,6 anni, e 2 dei 40 pazienti con PVE (5,0%), 1 maschio e 1 femmina con età media pari a 74,5 anni.

È stato condotto un test t di Student per ricercare un'eventuale differenza significativa di età tra il gruppo dei sopravvissuti e il gruppo dei deceduti;

l'età dei pazienti deceduti ( $69,6 \pm 13,3$  anni) *non* è risultata significativamente maggiore rispetto all'età dei pazienti sopravvissuti ( $61,3 \pm 18,5$  anni), differenza della media 8,3 anni (CI 95%, -5,91-22,37),  $t(105)=-1,16$ ,  $p=0,251$ .

Allo stesso modo, il test Chi-quadrato di Pearson non ha mostrato alcuna differenza significativa di genere tra i due gruppi.



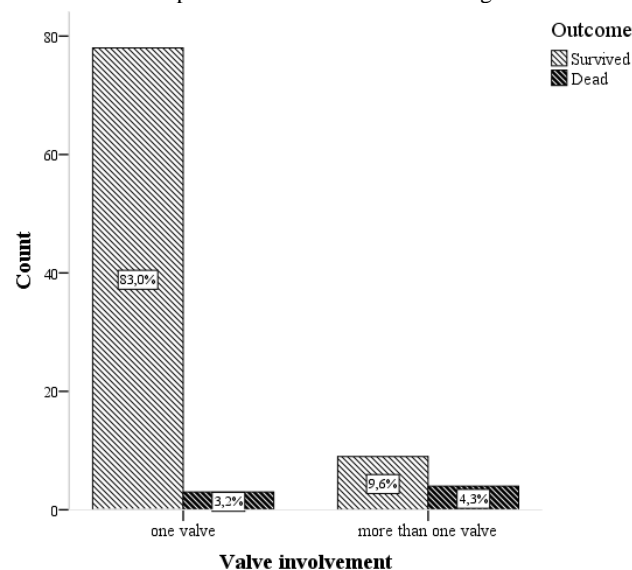
**Grafico 19:** Risultato test t di Student per correlare le variabili "età" e "outcome"

Per quanto attiene l'interessamento valvolare, sono deceduti:

- 5/67 pazienti con NVE (7,5%): 2/11 mitro-aortiche (18,2%), 1/16 tricuspidali (6,2%), 1/1 mitro-aorto-tricuspidale (100%) e 1/1 mitro-tricuspidale (100%).
- 2/40 pazienti con PVE: entrambi con PVE tardiva su bioprotesi, l'uno mitralica e l'altro tricuspidale.

È stato condotto un test chi-quadrato di Pearson tra le variabili "coinvolgimento valvolare" e "outcome": il coinvolgimento plurivalvolare è risultato associato in maniera statisticamente significativa ad un aumento della letalità,  $\chi^2(1)=11,91$ ,  $p=0,001$  (grado di associazione moderatamente forte:  $\phi=0,356$ ,  $p=0,001$ ).

**Grafico 20:** Outcome dei pazienti in funzione del coinvolgimento mono- o pluri-valvolare



Al contrario, né la sezione cardiaca né la tipologia di valvola interessate dal processo infettivo (NVE vs PVE) hanno mostrato una correlazione con l'outcome dei nostri pazienti.

Le emocolture hanno permesso diagnosi eziologica in 5/7 pazienti (71,4%). Gli agenti eziologici in causa sono risultati:

- *S. aureus* in 3 su 7 casi (42,3%), tutti su valvola nativa;
- *S. gallolyticus* biotipo I in 1 caso (14,3%) su protesi valvolare;
- *C. parapsylosis* in 1 caso (14,3%) su protesi valvolare.

Non è stata rivelata alcuna associazione statisticamente significativa tra lo specifico isolato microbiologico e l'outcome,  $p > 0,05$ .

Tutti i pazienti deceduti hanno presentato almeno una complicanza cardiaca o extra-cardiaca:

- in 2 dei 7 pazienti (28,6%) sono state documentate lesioni cerebrali ischemiche.
- in 5/7 pazienti (71,4%) è stato registrato almeno un evento embolico periferico, che ha interessato: la milza e/o le articolazioni in 2 casi, la colonna vertebrale in 1 caso e la retina in 1 caso.
- in 3/7 pazienti (42,9%) l'EI è stata complicata da scompenso cardiaco.
- in nessuno dei pazienti andati incontro ad exitus l'ecocardiografia aveva documentato la presenza di leak o ascessi perivalvolari.

Come per l'agente eziologico, non è stata rivelata alcuna associazione statisticamente significativa tra la presenza di complicanze cardiache e/o emboliche (periferiche o centrali) e l'outcome,  $p > 0,05$ .

In 1 caso l'ecocardiografia aveva evidenziato una vegetazione endocarditica <10mm di lunghezza, in 2 casi di dimensioni comprese tra 10 e 15mm e in 1 caso >15mm. Negli altri 4 il referto TTE e/o TEE non riportava le dimensioni della lesione.

Sebbene nessun paziente sottoposto ad intervento cardiocirurgico sia andato incontro a decesso, l'analisi statistica non ha mostrato alcuna differenza significativa nell'outcome tra i pazienti trattati con terapia medico-chirurgica e quelli trattati con antibiotico-terapia esclusiva.

# Endocarditi nel paziente tossicodipendente

## Generalità

Abusavano di sostanze per via endovenosa 18 dei 107 pazienti inclusi nello studio (16,8%): 15 uomini (83,3%) e 3 donne (16,7%).

L'età media è risultata 40,2 anni (range 21-52) con età media femminile inferiore alla maschile: 33,0 vs 41,6 anni.

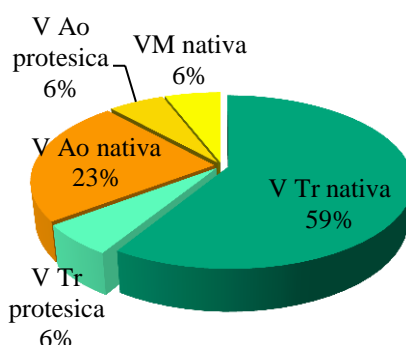
L'EI si è sviluppata su valvole native in 16/18 pazienti (88,9%) e su protesi valvolari in 2/16 pazienti (11,1%).

Le sezioni destre del cuore sono state interessate in 11 su 18 casi complessivi (61,1%), di cui 10/11 (90,9%) su valvola tricuspide nativa e 1/11 su bioprotesi tricuspide (9,1%) dopo più di 1 anno dall'intervento.

In 5/18 casi, invece, sono state interessate le sezioni sinistre del cuore (27,8%): 3 casi di NVE su valvola aortica, 1 caso di NVE bi-valvolare mitro-aortica e 1 caso di PVE su protesi meccanica aortica a genesi tardiva.

In 2/18 casi, infine, le indagini strumentali non hanno permesso di documentare la sede valvolare di infezione e l'EI è stata definita "possibile".

La prevalenza dell'interessamento tricuspide in questi pazienti è risultato statisticamente significativo:  $p < 0,0005$ .



**Grafico 21:** Sedi di EI nel paziente tossicodipendente: le sezioni cardiache destre sono evidenziate in verde, le sinistre in arancione. VM: valvola mitralica; V Tr: valvola tricuspide; V Ao: valvola aortica

## Fattori di Rischio e Comorbilità

Nel 33,3% dei pazienti analizzati (6/18) la tossicodipendenza è stata riconosciuta come unico fattore predisponente.

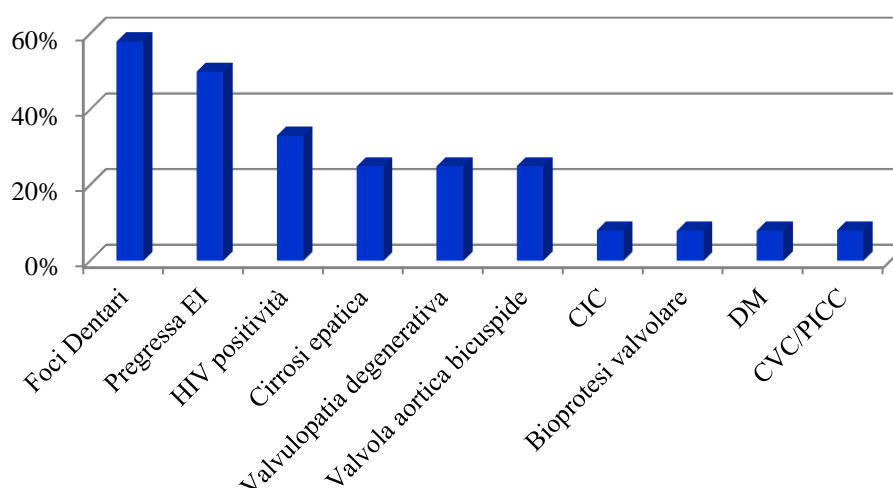
Nel restante 66,7% dei casi (12/18), invece, è stata documentata la presenza di almeno un'altra condizione predisponente; in ordine di frequenza:



- foci dentari: 7/12 casi (58,3%);
- anamnesi positiva per pregressa EI: 6/12 (50,0%);
- HIV-positività: 4/12 (33,3%); la presenza di immuno-deficit acquisito è stata documentata in 3 pazienti con EI tricuspидali ed 1 paziente con EI mitralica. Il test esatto di Fisher non ha evidenziato una differenza significativa nell'HIV-positività tra i pazienti TD con EI destra e sinistra.
- valvulopatia degenerativa e/o bicuspidia aortica: 3/12 ciascuno (25%);
- cirrosi epatica: 3/12 (25%)
- cardiopatia ischemica cronica: 1/12 (8,3%);
- bioprotesi valvolare: 1/12 (8,3%);
- diabete mellito: 1/12 (8,3%);
- CVC/PICC ritenuto la fonte d'infezione: 1/12 (8,3%).

L'analisi statistica condotta tramite test Chi-quadrato di Pearson o test esatto di Fisher ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella prevalenza dei fattori di rischio tra pazienti con e senza anamnesi positiva per abuso di sostanze in merito a: pregressa EI ( $p<0,0005$ ), presenza di foci dentari ( $p=0,002$ ) o di immuno-deficit ( $p=0,042$ ), alterazioni degenerative delle valvole cardiache ( $p=0,019$ ) e presenza di protesi valvolare ( $p=0,008$ ).

**Grafico 22:** Prevalenza dei fattori predisponenti nel paziente tossicodipendente



## Agenti eziologici

In 2 dei 18 pazienti (11,1%) non è stato possibile identificare il microrganismo responsabile di EI e la terapia è stata impostata su base empirica.

Al contrario, le emocolture hanno permesso diagnosi microbiologica in 16/18 casi (88,9%): 14/16 colture monomicrobiche (87,5%) e 2/16 polimicrobiche (12,5%), per un totale di 18 isolati, tutti Gram positivi; sono risultati in causa:

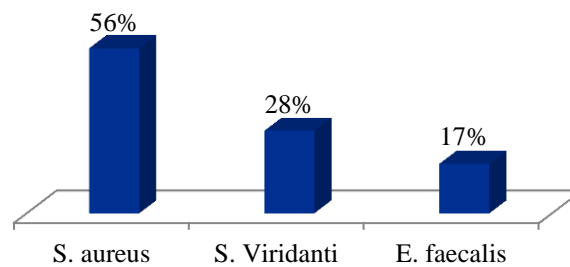
- *S. aureus*, sempre MSSA, in 10 dei 18 casi (55,5%).
- *Streptococcus* spp. in 5 dei 18 casi (27,8%); in particolare, abbiamo registrato 2 casi da *S. mitis*, 2 da *S. sanguinis* e 1 da *S. dysgalactiae*;
- *E. faecalis* in 3/18 casi (16,7%).

I 2 casi ad emocoltura polimicrobica hanno isolato:

- *S. sanguinis* + *E. faecalis* in un caso e
- *S. aureus* + *S. dysgalactiae* nell'altro.

Il test di Fisher condotto tra le variabili “isolamento microbiologico” e “presenza o meno di tossicodipendenza” ha mostrato differenza significativa nell'isolamento di *Staphylococcus* spp e di *S. aureus* tra i pazienti con e senza storia d'abuso di sostanze: rispettivamente  $p=0,023$  e  $p<0,0005$ .

**Grafico 23:** Prevalenza degli isolamenti da emocolture nei pazienti tossicodipendenti



## Clinica ed Esami di Laboratorio

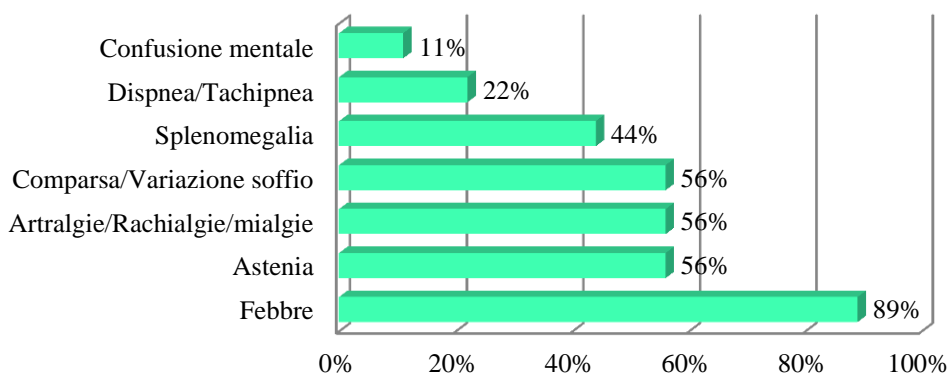
9/18 pazienti analizzati hanno iniziato l'iter diagnostico-terapeutico presso la Clinica di Malattie Infettive AOUP, mentre gli altri 9 vi sono stati trasferiti da altri Reparti di questo o di altri Ospedali.

Dei 9 pazienti valutabili:

- 8/9 presentavano febbre (88,9%);
- in 5/9 è stata documentata la comparsa di un *soffio de novo* o la variazione di un soffio preesistente (55,6%);
- 5/9 lamentavano astenia e lo stesso numero dolori osteo-articolari variamente localizzati (55,6% ciascuno);
- In 2/9 casi erano presenti dispnea e/o tachipnea (22,2%);
- in 4/9 pazienti è stata rilevata splenomegalia (44,4%);
- 1 dei 9 pazienti lamentava confusione mentale all'ingresso (11,1%).

Il test Chi-quadrato di Pearson ha evidenziato la presenza di una differenza significativa nella prevalenza di splenomegalia e dispnea tra i pazienti con e senza anamnesi positiva per abuso di sostanze: rispettivamente  $p=0,001$  e  $p=0,006$ .

**Grafico 24:** Dati clinici all'ingresso in reparto nei pazienti TD

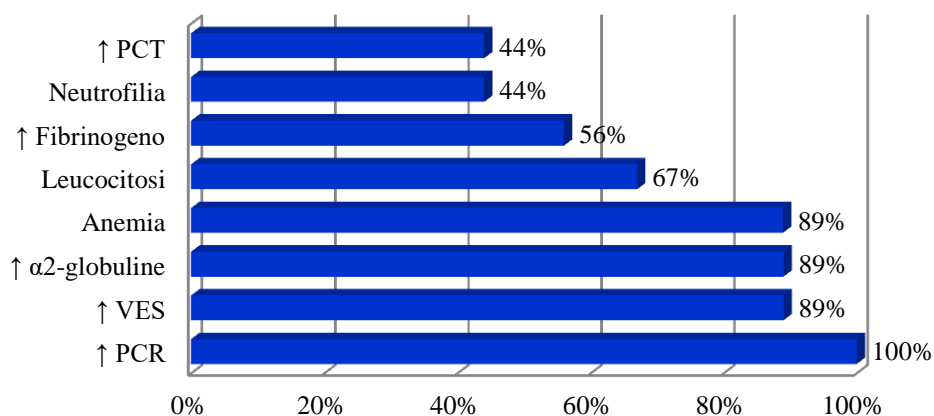


La PCR è risultata aumentata in tutti i soggetti valutati (9/9, 100%).

Per quanto attiene gli altri indici di flogosi:  $\alpha 2$ -globuline e VES sono risultati alterati in 8/9 pazienti ciascuno (88,9%), mentre fibrinogeno e PCT rispettivamente in 5/9 (55,6%) e 4/9 pazienti (6,8%).

All'emocromo è stata riscontrata leucocitosi in 6/9 casi (66,7%), neutrofilia in 4/9 (44,4%) ed anemia in 8 dei 9 pazienti totali (l'88,9% dei pazienti analizzati).

**Grafico 25:** Dati ematobiochimici all'ingresso in reparto nei pazienti TD



## Complicanze

Il 33,3% dei pazienti non ha presentato alcuna complicanza (6/18), mentre nel restante 66,7% dei casi (12/18) è stata documentata almeno una lesione embolica.

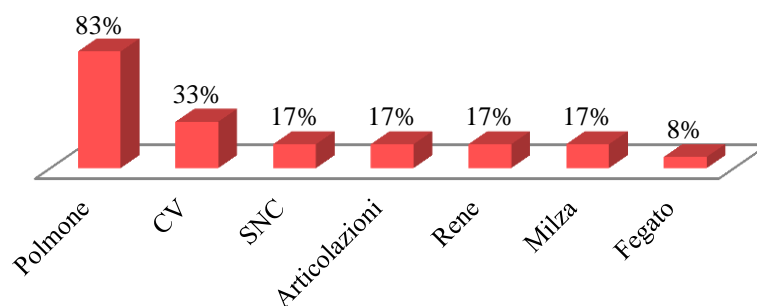
Nessun paziente di questo gruppo ha presentato segni di scompenso o evidenze strumentali di ascessi perivalvolari o rottura di corde tendinee; l'ETE ha documentato la presenza di un leak perivalvolare in un solo paziente.

Dei 12 pazienti in cui si sono presentate complicanze emboliche:

- 2 su 12 hanno presentato embolismi cerebrali con sviluppo di lesioni ischemiche (16,7%);
- 10 su 12 hanno presentato embolia polmonare (83,3%) e nell'80% dei casi (8/10) la disseminazione embolica polmonare è stata evidenziata prima che fosse posta diagnosi di EI (80%);
- 4/12 (33,3%) hanno presentato embolizzazione vertebrale con conseguente spondilodiscite, ed in tutti coloro che lo hanno presentato tale evento ha rappresentato l'esordio clinico della patologia.
- 2/12 hanno presentato artriti settiche e lo stesso numero embolie spleniche o lesioni infartuali renali (16,7% ciascuno);
- in 1 dei 12 pazienti sono state documentate lesioni infartuali epatiche (8,3%).

Non è stata documentata alcuna differenza significativa nell'incidenza delle complicanze emboliche e/o cardiache tra i pazienti con e senza anamnesi positiva per abuso di sostanze.

**Grafico 26:** Sede di embolizzazione nel paziente tossicodipendente



## Diagnosi strumentale

L'ETT è stato effettuato in tutti i pazienti: in 13/18 (72,2%) ha mostrato la presenza di una vegetazione, in 2/18 casi (11,1%) le immagini sono risultate di dubbia interpretazione ed in 3/18 (16,7%) ha escluso la presenza di lesioni compatibili con endocardite.

Per approfondire l'iter diagnostico in 5 pazienti è stato eseguito ETE (27,8%): in particolare, è stato effettuato un ETE in 4 dei 13 pazienti con ETT positivo e in 1 dei 2 con ETT dubbio.

L'ETE è risultato positivo in 4 dei 5 casi (80,0%), visualizzando vegetazioni endocarditiche in 3 con ETT positivo e immagini riferibili ad un leak perivalvolare nel quarto, in cui l'ETT

era dubbio. Ha invece escluso la presenza di reperti compatibili con EI in uno dei 5 in cui l'ETT aveva dato esito positivo.

In due pazienti (11,1%) è stata poi effettuata la PET-TC ed in entrambi è risultata positiva; la Scintigrafia con leucociti autologhi marcati è stata effettuata in 1 solo dei 18 pazienti, nel quale è risultata negativa.

## Terapia

La durata media della terapia in regime ospedaliero è stata di 24,1 giorni; considerando anche la terapia domiciliare, invece, la durata media della terapia è risultata 41,7 giorni.

Come si può osservare dalla Tabella n.21, gli antibiotici più frequentemente utilizzati nella terapia dell'EI del paziente TD sono stati daptomicina, in 11 dei 18 casi (61,1%) ed oxacillina, in 7 dei 18 casi (38,9%).

Terapia antibiotica	
	Totale (n:18)
Amoxicillina/Clavulanato	3 (16,7)
Ampicillina	2 (11,1)
Cefalosporine	3 (16,7)
Daptomicina	11 (61,1)
Fluorochinoloni	4 (22,2)
Linezolid	4 (22,2)
Oxacillina	7 (38,9)
Penicillina G	3 (16,7)
Piperacillina/Tazobactam	2 (11,1)
Rifampicina (rifamicina)	3 (16,7)
Derivato azolico	4 (22,2)

**Tabella 21:** Farmaci utilizzati singolarmente od in associazione nei pazienti tossicodipendenti con EI

## Diagnosi

14/18 (77,8%) sono stati dimessi con la diagnosi di “EI certa” e 4/18 (22,2%) con diagnosi di “EI possibile” secondo i criteri modificati di Duke.

Gli aggiornamenti della *Task Force* ESC non avrebbero permesso la diagnosi di certezza in nessuno dei 4 episodi di “EI possibile”.

## Outcome

2 dei 18 pazienti analizzati (11,1%) sono stati trasferiti presso la Rianimazione per il peggioramento del grado di compenso emodinamico.

Sono andati incontro a sostituzione valvolare 2 pazienti (11,1%) con EI su valvola aortica nativa da *E. faecalis*: un maschio di 47 anni HIV-positivo e una femmina di 49 anni diabetica. Entrambi gli episodi di EI sono stati complicati da eventi embolici multipli che hanno interessato i circoli cerebrale, renale, splenico ed epatico, ed in entrambi l'ETE aveva evidenziato vegetazioni endocarditiche >10mm.

L'intervento di sostituzione valvolare è stato indicato anche per un terzo paziente con EI tricuspide, ma si è deciso di rimandarlo a dopo la risoluzione dell'evento infettivo acuto e la confermata disintossicazione.

1 dei 18 pazienti è andato incontro ad exitus (5,6%): nello specifico, si trattava di un uomo di 49 anni, HIV/HCV-positivo, affetto da NVE tricuspide da *S. aureus* complicata da un evento spondilodiscitico.

L'analisi statistica non ha evidenziato alcuna correlazione significativa tra l'outcome dei pazienti tossicodipendenti e la sezione cardiaca interessata dal processo infettivo.

## Discussione

---

Sono stati inclusi nel nostro studio 107 pazienti ricoverati per EI presso la Clinica di Malattie Infettive AOUP nel periodo 1 Gennaio 2006 – 31 Luglio 2016. Come si può osservare dalla linea di tendenza riportata nel Grafico n.1, la prevalenza di tale patologia nei ricoveri annui della Clinica risulta in aumento.

### **Caratteristiche demografiche:**

L'età media di 61,9 anni riportata nella nostra casistica appare leggermente superiore, ma comunque paragonabile, a quella riportata nella Letteratura.<sup>13</sup> La differenza di età media registrata tra i pazienti con NVE e quelli con PVE (56,1 *versus* 71,5 anni) è risultata statisticamente significativa, confermando quanto riportato da altri Autori.

Il rapporto maschi/femmine si è confermato essere di circa 2:1 anche nel nostro studio, che ha visto 70 uomini e 37 donne.<sup>5</sup> Contrariamente a quanto riportato in Letteratura, però, l'età media maschile è stata inferiore alla femminile: 60,1 *vs* 65,3 anni, con una differenza media di circa 5 anni.

### **Strutture valvolari coinvolte:**

Nella nostra casistica è stato evidenziato uno specifico sito di interessamento valvolare in 94/107 pazienti (88% circa): di questi, il 64% ha presentato EI su valvola nativa ed il 36% su protesi valvolare. Tali dati risultano in contrapposizione con quelli descritti in Letteratura, dove viene riportata una prevalenza delle PVE che si arresta al 7-25% dei casi. Per comprendere a pieno queste evidenze, però, sarebbe necessario disporre di maggiori informazioni riguardo l'epidemiologia degli interventi di sostituzione valvolare all'interno dell'AOUP, della Regione Toscana e dell'Italia in generale. Non conoscendo le variazioni della prevalenza di portatori di valvola protesica nella popolazione generale, infatti, non ci è possibile determinare se questo dato dimostri un reale aumento del tasso d'infezione delle protesi piuttosto che una "semplice" conseguenza dell'incremento del numero di pazienti con valvola protesica e dunque a rischio di PVE.

Stante il crescente numero di interventi di sostituzione valvolare effettuati presso ospedali di III livello è comunque verosimile che la prevalenza delle PVE vada ad aumentare sempre più nel corso dei prossimi anni.

In accordo con i dati ricavati dalla Letteratura, il cuore sinistro è stato colpito in percentuale significativamente maggiore rispetto al cuore destro: 83,8% *versus* 16,7% del totale.

Nelle NVE la valvola aortica è stata interessata nel 33,3% dei casi, mentre la mitrale nel 21,7% dei casi. Tali risultati, nonostante che in genere venga descritta una predominanza mitralica nelle NVE, si discostano solo lievemente da quelli riportati da altri Autori: studi differenti riportano infatti dati discordanti sul coinvolgimento reciproco di queste due valvole ed i *range* entro cui viene a variare la prevalenza di coinvolgimento dell'una o dell'altra risultano molto ampi.<sup>5,8,93</sup>

Per quanto attiene le EI destre, la nostra casistica ha confermato, forse addirittura rafforzato, le evidenze riguardo la netta predominanza del coinvolgimento tricuspide rispetto al polmonare: come sopra descritto infatti, *nessun* paziente ha mostrato interessamento della valvola polmonare.

La valvola tricuspide è stata coinvolta in 18 dei 94 pazienti in cui è stato possibile evidenziare uno specifico focolaio infettivo cardiaco (19,4%) e le EI ad esclusivo interessamento tricuspide hanno rappresentato il 17% delle EI con sede d'infezione documentata. Entrambi questi dati appaiono contrastanti con quelli riportati in Letteratura, in cui il coinvolgimento della tricuspide è stimato tra lo 0 e il 6% dei casi.<sup>24</sup>

Una possibile spiegazione a tale discrepanza potrebbe essere ricercata nei fattori di rischio specifici individuati in 17 dei 18 pazienti considerati: infatti, 11/18 erano tossicodipendenti e 1 dipendeva da anabolizzanti ev, confermando l'abuso di sostanze come il principale fattore di rischio per lo sviluppo di questa patologia. È poi verosimile che altri 4 pazienti abbiano contratto l'infezione in ambito nosocomiale: due di questi durante interventi di chirurgia addominale maggiore, uno durante la sostituzione valvolare stessa (con conseguente *early* PVE) e uno durante l'inserimento o le manipolazioni di un CVC a permanenza; infine, 1 paziente presentava un difetto interventricolare con shunt sx-dx, noto fattore predisponente per lo sviluppo di EI tricuspidi.

Soltanto 1 dei 18 episodi di EI destra appare pertanto di dubbia interpretazione: trattandosi però di un caso di EI tri-valvolare è probabile che l'interessamento tricuspide si sia sviluppato in un secondo momento come estensione del processo infettivo generatosi al cuore sinistro.

Il 94,1% delle EI su protesi valvolare ha interessato le sezioni cardiache sinistre, con valvola mitralica ed aortica colpite entrambe in 16 casi: tale dato risulta di facile interpretazione, dato che gli interventi di sostituzione valvolare sono di gran lunga più frequenti su valvole sinistre rispetto alle destre.

Non disponendo dei dati riguardo la tipologia di protesi più spesso impiantata né delle informazioni circa l'epidemiologia degli interventi di sostituzione valvolare non è stato possibile stabilire l'incidenza relativa delle PVE su bioprotesi piuttosto che su protesi



meccanica; appare comunque significativo come nella nostra casistica l'82,3% delle PVE si sia sviluppata su valvola biologica contro il 17,8% su protesi meccanica, dato che contrasta con quello riportato da altri Autori.

In aggiunta, nella nostra esperienza quasi il 30% delle PVE è risultato *early* PVE, e tale evidenza è circa due volte quanto riportato da Leone et al. del SEI (*Italian Study on Endocarditis*) in un lavoro che ha arruolato 1.082 pazienti nel periodo 2004-2009.<sup>94</sup> Risultati del genere evidenziano, seppur con limitata significatività statistica visto l'esiguo numero di casi descritti, come l'incidenza delle infezioni intra- o peri-operatorie sia ancora elevata nel nostro Territorio anche in Ospedali di III livello come l'AOUP; le misure preventive andrebbero pertanto incentivate sia nei reparti di Chirurgia che in quelli di Medicina al fine di ridurre al minimo le infezioni nosocomiali.

Appare poi importante sottolineare come nella nostra casistica tutti i casi di PVE precoce si siano sviluppati su protesi biologica, nonostante che secondo alcuni Autori il rischio di sviluppare questo tipo di EI, almeno nei primi 3 mesi post-intervento, sia maggiore nei portatori di protesi meccaniche.<sup>21,95</sup>

## Fattori predisponenti:

Fattori predisponenti	Casi (%)			
	Casistica AOUP	Rizzi et al. <sup>69</sup>	Murdoch et al. <sup>13</sup>	Cecchi et al. <sup>33</sup>
Valvulopatia acquisita	45	26	32	49
Cardiopatía ischemica cronica	21	-	-	14
Cardiopatie congenite	1	8	12	6
Valvola aortica bicuspidè	9	-	-	-
Prolapso della valvola mitrale	5	-	-	7
Pregressa endocardite	9	8	8	-
Tossicodipendenza	18	9	10	9
Immunocompromissione	9	10	2	10
Foci dentari	16	-	-	10
Neoplasie	14	12	8	12
CVC/PICC	2	11	9	3
Procedure invasive	18	-	27	25
Diabete mellito	21	18	16	17
Insufficienza renale cronica	16	-	-	13
Emodialisi	4	2	8	-
Cirrosi epatica	8	18	-	9
Insufficienza respiratoria cronica / BPCO	16	-	-	10

**Tabella 22:** Fattori predisponenti EI: raffronto tra la casistica AOUP e la Letteratura

In 101 dei 107 pazienti esaminati (94,4%) è stata documentata la presenza di almeno uno dei fattori riconosciuti come predisponenti nello sviluppo di EI.

La nostra casistica ha confermato quanto ormai noto alla comunità scientifica riguardo al declino dell'importanza della cardiopatia reumatica e le cardiopatie congenite non trattate nella genesi di EI nel giovane: uno solo dei pazienti arruolati nello studio, infatti, ha

presentato EI tricuspide conseguente ad un difetto del setto interventricolare membranoso con shunt sinistro-destro. Una prevalenza di cardiopatie congenite come quella da noi riscontrata, però, risulta addirittura più bassa di quella descritta da altri Autori.

Le valvulopatie degenerative, essendo state riportate in poco meno della metà dei pazienti, sono risultate il fattore predisponente più rilevante nello sviluppo di EI sia su valvola nativa che protesica; la prevalenza di tali alterazioni nei pazienti con PVE, più anziani e comorbili, risulta di facile comprensione.

Allo stesso modo, appare evidente come la cardiopatia ischemica cronica sia stata riportata in circa il 40% dei pazienti con PVE contro al 9% dei pazienti con NVE. La CIC è risultata l'unico fattore di rischio che ha mostrato una prevalenza significativamente maggiore nei pazienti con PVE rispetto a quelli con NVE sia con il test Chi-quadrato che con l'analisi di regressione logistica binomiale; tali dati potrebbero essere ricondotti alle differenti età medie e comorbidità evidenziate nei due gruppi: tutte le patologie cardiache infatti, incluso l'IMA e le alterazioni valvolari degenerative, aumentano con l'avanzare dell'età e queste stesse cardiopatie potrebbero aver contribuito alla necessità dell'intervento di sostituzione valvolare.

Bicuspidia aortica e prolasso della valvola mitralica, entrambe patologie delle valvole native, si sono confermate fattori di rischio per lo sviluppo di NVE e non di PVE ( $p=0,015$ ).

42 dei 107 pazienti inclusi nel nostro studio erano portatori di valvola protesica ed in 36 di loro (85,7%) è stato possibile evidenziare uno specifico sito d'interessamento valvolare: di questi, 34 hanno sviluppato PVE (94,4%) e 2 NVE (5,6%).

Non essendo a conoscenza dei dati riguardo la prevalenza di soggetti con protesi valvolare sul Territorio non è stato possibile definire l'incidenza di EI nella popolazione specifica né il rischio relativo che tale condizione conferisce alla genesi di questa malattia. Come ormai noto a tutta la comunità scientifica, però, la nostra esperienza conferma che la presenza di una valvola protesica è da ritenersi uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di EI.

D'altro canto, è importante sottolineare come in 2 casi (5,6%) l'EI si sia sviluppata su valvola aortica nativa nonostante fosse presente una protesi valvolare mitralica: questa evidenza conferma la complessità dei meccanismi eziopatogenetici dell'EI, che in ogni paziente concorrono ad incrementare il rischio in maniera unica e differente; la presenza di una protesi valvolare, dunque, non implica necessariamente un suo coinvolgimento nell'evento infettivo.

La tossicodipendenza e la presenza di foci dentari, come facilmente intuibile, hanno mostrato prevalenza significativamente maggiore nei pazienti con NVE rispetto a quelli con PVE. L'abuso di sostanze, in particolare, ha assunto decisamente maggior rilievo nella nostra esperienza rispetto a quanto riportato da altri Autori: risulta però impossibile interpretare tale

discrepanza, non essendo a conoscenza delle caratteristiche epidemiologiche e demografiche della tossicodipendenza sul nostro Territorio piuttosto che in altre zone d'Italia o del Mondo. L'immunocompromissione, pur senza significatività statistica, è stata ritrovata più frequentemente nei pazienti con NVE piuttosto che in quelli con PVE: anche questo dato è da ricondurre all'alta prevalenza di pazienti tossicodipendenti HIV-positivi nel primo gruppo.

In linea con quanto riportato da altri Autori, recenti procedure invasive sono state descritte in quasi il 20% dei pazienti arruolati nel nostro studio, confermandone l'importanza nella genesi di EI sia su valvola nativa che su protesi (non è stata riscontrata una differenza significativa tra NVE e PVE). È fondamentale ricordare come numerosi studi abbiano escluso un aumento dell'incidenza di questa malattia a seguito della restrizione delle indicazioni alla profilassi antibiotica della *Task Force ESC*:<sup>18</sup> la nostra esperienza ci porta comunque a sottolineare come ancora un importante numero di episodi di EI sia da ascrivere ad una contaminazione microbica in corso di procedure diagnostico-terapeutiche invasive. Appare dunque fondamentale da un lato intensificare le misure igieniche e di sterilizzazione degli ambienti in cui queste vengono eseguite e degli strumenti utilizzati e dall'altro sensibilizzare la popolazione generale riguardo le misure preventive aspecifiche da seguire nella vita di tutti i giorni.

Il diabete mellito è risultato uno dei fattori più importanti nella genesi di EI, in linea con quanto riportato in Letteratura. Nel nostro studio ha mostrato una prevalenza significativa negli episodi di PVE, risultato correlabile ancora una volta con l'età e le comorbidità tipiche di questi pazienti: la disfunzione endoteliale e la dislipidemia diabetiche potrebbero anche aver contribuito alla disfunzione della valvola nativa e facilitato l'adesione batterica sulla protesi una volta avvenuta la sostituzione.

Al contrario, la cirrosi epatica, spesso HCV/HBV relata, si è confermata un fattore di rischio soprattutto in pazienti con NVE; in linea con quanto appena detto, pur non arrivando alla significatività statistica, la prevalenza di epatopatia nei tossicodipendenti arriva al 25%.

Fattori di rischio e comorbidità	Casi (%)					
	Casistica AOUP		Rizzi et al. <sup>69</sup>		Leone et al. <sup>94</sup>	
	NVE	PVE	NVE	PVE	NVE	PVE
Valvulopatie degenerative	39	53	29	18	38	-
Cardiopatía ischemica cronica	10	38	-	-	-	-
Cardiopatie congenite	2	0	9	5	9	6
Valvola Ao bicuspidale	15	0	-	-	-	-
Prolapso VM	6	3	-	-	-	-
Pregressa EI	6	13	5	17	5	21
Tossicodipendenza	26	5	11	4	12	4
Immunocompromissione	11	5	11	4	11	5
Foci dentari	24	3	-	-	-	-
Neoplasie	16	10	13	8	14	8
CVC/PICC	2	0	11	10	-	-
Procedure invasive	21	13	-	-	36	33

<b>Diabete mellito</b>	15	30	17	23	17	22
<b>Insufficienza renale cronica</b>	15	18	-	-	-	-
<b>Emodialisi</b>	6	0	2	1	3	1
<b>Cirrosi epatica</b>	11	3	20	15	20	14
<b>Insuff. respiratoria cronica/BPCO</b>	16	15	-	-	-	-

**Tabella 23:** Fattori predisponenti EI distinti tra NVE e PVE: raffronto tra la casistica AOUP e la Letteratura.

## Eziologia:

Diagnosi microbiologica	Casi (%)			
	Casistica AOUP	Murdoch et al. <sup>13</sup>	Fowler et al. <sup>7</sup>	Rizzi et al. <sup>69</sup>
<b>Staphylococcus</b>	<b>33</b>	<b>42</b>	<b>42</b>	<b>29</b>
<i>di cui aureus</i>	21	31	32	19
CNS	12	11	10	10
<b>Streptococcus</b>	<b>27</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>29</b>
<i>di cui Viridans Group Streptococci</i>	16	17	18	15
<i>Streptococcus gallolyticus</i> biotipo I	7	6	6	10
Altri streptococchi	4	6	5	4
<i>Enterococcus</i> spp.	15	10	11	13
HACEK	1	2	2	0,2
Miceti	3	2	2	1
Altre specie	5	4	5	4
<b>Emocoltura polimicrobica</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Emocoltura negativa</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>20</b>

**Tabella 24:** Diagnosi microbiologica di EI: raffronto tra la casistica AOUP e la Letteratura

In linea con quanto riportato in Letteratura, il 96% degli isolati è stato Gram positivo. Stafilococchi e streptococchi sono stati responsabili del 60% dei 107 casi di EI analizzati nella nostra casistica, dato che appare paragonabile a quello descritto dal SEI (*Italian Study on Endocarditis*) nel 2012, ma leggermente inferiore di quello riportato in altri lavori.<sup>7,13</sup>

*S. aureus* è sì confermato l'agente eziologico prevalente anche nella nostra esperienza.<sup>13,69</sup> Come riportato da altri Autori, poi, anche in questo studio *S. aureus* ha colpito più spesso le valvole native: è infatti risultato in causa nel 30% delle NVE e solamente nel 15% delle PVE, dove è stato isolato più spesso nelle *early* PVE che nelle *late* PVE.

La prevalenza dell'8,3% di MRSA da noi riscontrata risulta minore di quella riportata in Letteratura: sia Rizzi che Fowler, infatti, descrivono una prevalenza del 30% circa.<sup>7,94</sup> Inoltre, diversamente da quanto riportato da Le Moing nella nostra esperienza nessun caso di EI da MRSA ha interessato pazienti con anamnesi positiva per abuso di sostanze.<sup>54</sup>

I CNS sono stati isolati nel 12% degli episodi di EI inclusi nel nostro studio. L'analisi statistica ne ha dimostrato una prevalenza significativa nelle infezioni su protesi rispetto a quelle su valvola nativa, confermando i dati presenti in Letteratura.<sup>5</sup>

La nostra esperienza prova anche la predominanza dei CNS nelle *early* PVE: forse a causa dell'esiguo numero di casi valutati, però, non è stato possibile evidenziare alcuna differenza

significativa tra la prevalenza dell'isolamento di CNS negli episodi di *early* PVE piuttosto che in quelli di *late* PVE.

Inoltre, la prevalenza del 7% degli isolamenti di CNS in NVE conferma un loro coinvolgimento crescente anche in questo tipo di EI, come già sostenevano Chu et al.<sup>55</sup>

Diversamente da quanto descritto in Letteratura, invece, *S. lugdunensis* è stato isolato solamente in 2 episodi di PVE ed in nessun caso di NVE.<sup>56</sup>

Gli Streptococchi viridanti sono risultati rispettivamente il secondo e il quarto agente più comune in NVE e PVE, confermando il declino della loro importanza nella genesi di EI nei paesi industrializzati.<sup>13</sup>

*S. gallolyticus* biotipo I è risultato in causa rispettivamente nel 10 e nel 5% di NVE e PVE, causando il 7% delle EI incluse nel nostro studio. Tale dato appare paragonabile a quelli della Letteratura, pur discostandosi in difetto da quando descritto da Rizzi (10%) ed in eccesso dalla casistica di Olmos (4%).<sup>58,94</sup>

Tra gli altri Streptococchi, è importante segnalare:

- un caso di NVE aortica da *S. pneumoniae* con associata meningite purulenta, che concorda perfettamente con quanto descritto in Letteratura riguardo questo patogeno;<sup>5</sup>
- un caso di EI da *Abiotrophia defectiva* in un paziente con Febbre di origine sconosciuta (FUO) insorta a seguito di procedure odontoiatriche in cui non è stato possibile identificare uno specifico sito d'interessamento valvolare. L'EI è stata definita "possibile" per la presenza di 3 criteri clinici minori: l'evidenza di un fenomeno spondilodiscitico, la presenza di condizioni cardiache predisponenti e le emocolture ripetutamente positive per *Nutritionally Variant Streptococci* (NVS). Nella nostra casistica ha rappresentato il 3% delle EI streptococciche, in linea con quanto riportato in Letteratura; l'isolamento di questo patogeno, ritenuto difficile viste le sue complesse esigenze nutrizionali, deve porre una nota di merito alla nostra UO e al Laboratorio di Microbiologia ad essa collegato.
- 2 casi di NVE da *S. agalactiae* che, in accordo con quanto riportato in Letteratura, si sono sviluppati in pazienti con comorbilità quali diabete mellito e cardiopatia ischemica cronica; le vegetazioni >20mm in entrambi i casi hanno portato ad un decorso di malattia complicato, ed 1 dei 2 ha ricevuto indicazione chirurgica.<sup>60</sup>

Appare infine significativo come nessun caso di EI streptococcica si sia presentata in pazienti con *early* PVE, confermando quanto riportato in Letteratura.<sup>5</sup>

*Enterococcus* spp. è stato responsabile del 15% delle EI ed è stato l'agente eziologico in assoluto più comune nelle PVE: queste evidenze eccedono i dati riportati da altri Autori<sup>13</sup> e anzi sembrano rafforzare quanto sostenuto da Olmos et al. riguardo all'allarmante

incremento dell'incidenza di EI dovute a tali patogeni registrato negli ultimi 20 anni.<sup>58</sup> In linea con quanto riportato in Letteratura, la prevalenza enterococcica è risultata significativamente maggiore nelle PVE rispetto che nelle NVE ed *E. faecalis* è risultato in causa in quasi l'80% dei casi, mentre *E. faecium* appena nel 20%.<sup>58</sup>

I batteri Gram negativi hanno rappresentato il 4% degli isolati.

In 1 paziente dei 107 arruolati nel nostro studio è stato isolato *Haemophilus parainfluenzae* (gruppo HACEK): come descritto da altri Autori, tale caso è stato caratterizzato da un andamento subacuto ed ha necessitato di intervento di sostituzione valvolare per la presenza di una vegetazione di oltre 17mm di lunghezza.

*P. aeruginosa* ha causato 3 infezioni su valvola nativa: diversamente da quanto descritto in Letteratura ha quindi mostrato prevalenza nelle NVE, in nessuno caso si sono registrate complicanze cardiache o extracardiache e nessuno ha necessitato di intervento chirurgico.<sup>62</sup>

L'eziologia micotica è risultata leggermente più frequente nella nostra casistica rispetto a quanto descritto dal SEI,<sup>94</sup> ma in linea con quanto riportato da altri Autori.<sup>63</sup> Al contrario di quanto sostenuto da Pasha et al. nella nostra esperienza non abbiamo avuto EI micotiche in pazienti tossicodipendenti e *C. parapsilosis* è stata prevalente su *C. albicans*. La mortalità connessa a questa condizione si è confermata elevatissima, raggiungendo il 33%.

Nel 12% dei casi le emocolture non hanno permesso la diagnosi microbiologica e la terapia è stata impostata necessariamente su base empirica. Tale dato si mantiene in linea con quello riportato da numerosi altri studi, ma si presenta comunque elevato; andrebbero pertanto incentivate in ogni realtà clinica:

1. l'utilizzo di una terapia antibiotica ragionata che tenga conto il più possibile dei risultati delle emocolture e che ne attenda, quando possibile, il risultato;
2. l'incubazione prolungata dei flaconi, che potrebbe portare all'isolamento di microrganismi dalle esigenze nutrizionali complessi;
3. l'utilizzo delle nuove tecniche diagnostiche (test sierologici e di biologia molecolare), ove disponibili, tenendo conto anche dell'epidemiologia specifica del luogo d'acquisizione dell'infezione.

## Clinica:

Clinica	Casi (%)			
	Casistica AOUP	Murdoch et al. <sup>13</sup>	Cecchi et al. <sup>33</sup>	Gursul et al. <sup>70</sup>
Febbre	84	96	89	84
Comparsa/variazione di un soffio	69	68	53	46
Astenia	57	-	23	61
Artralgie/Rachialgie/Mialgie	41	-	1	-
Splenomegalia	20	11	15	20
Confusione	12	-	3	-
Dispnea/tachipnea	12	-	5	30
Segni compatibili con sepsi	8	-	-	-
Ematuria	2	26	14	-
Manifestazioni cutanee	2	16	6	5
Alterazioni del visus	0	2	1	-

**Tabella 25:** Dati clinici dei pazienti con EI: raffronto tra la casistica AOUP e la Letteratura

La febbre, la comparsa di un *soffio de novo* o la variazione di un soffio pre-esistente si sono confermati i rilievi più comuni del paziente con EI.

L'astenia e i dolori osteo-muscolari sono stati riportati molto più spesso nel nostro rispetto che in altri studi; appare però evidente come tali manifestazioni, essendo soggettive, possano essere descritte in modo estremamente variabile dai diversi soggetti e ogni casistica ne possa tener di conto in base a criteri differenti.

La splenomegalia, obiettivata nel 20% dei soggetti, rimane uno dei segni più importanti di EI nella nostra esperienza, in accordo con quanto descritto in Letteratura.

Il declino dell'importanza dei segni cutanei storicamente associati ad EI, già noto da tempo alla comunità scientifica, appare inconfutabile anche in questo studio.

## Dati ematobiochimici:

Dati ematobiochimici	Casi (%)			
	Casistica AOUP	Murdoch et al. <sup>13</sup>	Cecchi et al. <sup>33</sup>	Gursul et al. <sup>70</sup>
↑ PCR	100	62	84	88
↑ VES	94	61	64	82
Anemia (↓ Hb)	82	-	-	76
↑ α2-globuline	69	-	-	-
↑ Fibrinogeno	57	-	-	-
Neutrofilia	55	-	-	-
Leucocitosi	51	-	56	40
↓ RBC	49	-	-	-
↑ PCT	22	-	-	-
Fattore reumatoide	18	5	9	-

**Tabella 26:** Alterazioni ematobiochimiche dei pazienti con EI: raffronto tra la casistica AOUP e la Letteratura

L'aumento degli indici di flogosi, per quanto aspecifico, è risultato il dato di laboratorio con maggior valore predittivo negativo nella nostra casistica, confermando quanto già sostenuto da Lamas et al. nel suo studio.<sup>72</sup>

Rispettivamente il 100 e quasi il 95% dei pazienti hanno mostrato alterazioni dei valori di PCR e VES: tali risultati eccedono quelli riportati da altri Autori: è possibile però che non tutti gli studi abbiano valutato solamente i dati dei pazienti ricoverati *ab initio* presso una determinata struttura e che, di conseguenza, le evidenze laboratoristiche potrebbero esser state falsate da precedenti terapie farmacologiche.

La PCT, invece, è risultata alterata in meno del 25% dei soggetti, dimostrandosi la variabile di laboratorio con minor valore predittivo negativo tra quelli analizzati.

L'anemia, presente in oltre l'80% dei casi, è stata il terzo reperto più comune; quest'ultimo dato, però, è totalmente aspecifico e andrebbe sempre rapportato al malato nella sua totalità, considerando che si tratta spesso di soggetti anziani affetti da patologie croniche.

## Complicanze:

Complicanze emboliche		Casi (%)	
		Casistica AOUP	Rizzi et al. <sup>69</sup>
Numero di casi di EI		107	1.456
Numero di eventi embolici		92	700
Eventi embolici cerebrali (% eventi embolici totali)		19	36
Eventi embolici periferici (% eventi embolici totali)		82	64
	Embolie spleniche	22	17
	Embolie polmonari	18	17
	Spondilodisciti	15	Altri: 31
	Artriti settiche	10	
	Embolizzazione renale	5	
	Ascessi muscolari	4	
	Localizzazione retinica	3	
	Localizzazione cutanea	3	
	Embolizzazione epatica	1	

**Tabella 27:** Complicanze emboliche di EI: raffronto tra la casistica AOUP e la Letteratura. I dati sono riportanti in valore percentuale calcolati in base al numero totale degli eventi embolici.

Nella nostra casistica il 61,7% dei pazienti analizzati ha presentato almeno una complicanza embolica ed il 19,6% ne ha manifestate almeno 2; tali dati risultano quasi 2 volte quelli descritti dal Rizzi et al nel 2014: nel loro studio, infatti, descrivevano almeno un evento embolico nel 34,3% dei 1.456 soggetti arruolati e più di uno nel 9,3% degli stessi.

La prevalente presentazione precoce di tali complicanze è ormai nota alla comunità scientifica: il nostro studio conferma queste evidenze, dato che il 70% delle embolie si è presentato entro il giorno in cui è stata posta la diagnosi di EI.<sup>5,69</sup>

Il rapporto tra il numero di episodi embolici periferici e cerebrali sembra in disaccordo con quanto riportato dal SEI: nel nostro studio i primi sono risultati 4 volte più frequenti dei secondi (82% vs 19%), mentre nel loro veniva descritta una differenza di sole 2 volte (64% vs 36%). In particolare, nella loro casistica le complicanze emboliche cerebrali avevano rappresentato oltre il 40% degli eventi embolici nei pazienti con PVE, mentre nella nostra solo il 24%. Nonostante gli eventi embolici cerebrali siano risultati più frequenti nei pazienti



con PVE, non abbiamo riscontrato alcuna correlazione statisticamente significativa tra la tipologia di valvola interessata dal processo infettivo e la presenza di queste complicanze.

Il rischio di sviluppare manifestazioni emboliche periferiche, invece, ha mostrato correlazione statisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con:

- EI su valvola nativa: è verosimile che in un soggetto portatore di protesi valvolare il sospetto clinico di EI sia stato posto più precocemente e che il conseguente inizio anticipato della terapia antibiotica abbia portato ad una riduzione dell'incidenza delle complicanze emboliche nei pazienti analizzati. D'altro canto, però, Rizzi et al riportano un dato opposto al nostro e l'esigua numerosità del nostro campione di PVE ci impedisce di esprimere un giudizio assoluto.
- EI su sezioni cardiache destre, dato concorde con altri studi da relazionare almeno in parte alla prevalente eziologia stafilococcica in questo *setting*.
- EI stafilococcica ed EI da *S. aureus*, in accordo con l'evoluzione acuta e più spesso complicata della malattia sostenuta da tali patogeni.

Complicanze emboliche		Casi (%)			
		Casistica AOUP		Rizzi et al. <sup>69</sup>	
		NVE	PVE	NVE	PVE
Numero di casi di EI		67	40	1.056	339
Numero di eventi embolici		67	25	510	166
Eventi embolici cerebrali (%)		16	24	35	41
Eventi embolici periferici: (%)		84	76	65	59
di cui	Embolie spleniche	21	24	18	14
	Embolie polmonari	19	12	16	15
	Altro	43	40	31	30

**Tabella 28:** Complicanze emboliche nei pazienti con EI nella casistica AOUP e nella Letteratura distinte a seconda del tipo di valvola coinvolta. I dati sono riportati in valore percentuale calcolati in base al numero totale degli eventi embolici.

10 dei 107 pazienti (9,4%) inclusi nel nostro studio hanno presentato scompenso cardiaco (CHF: *Congestive heart failure*) a seguito dell'estensione del processo infettivo o della disfunzione valvolare determinata dalla vegetazione endocarditica. Tale risultato appare fortemente in disaccordo con i dati presenti in Letteratura, che descrivono lo scompenso come la principale complicanza dell'EI e ne riportano un'incidenza variabile tra il 40 e il 60% degli episodi totali.<sup>13,94</sup>

Anche considerando i 15 pazienti trasferiti presso reparti intensivistici per l'insorgere di instabilità emodinamica, il CHF rimane una complicanza più rara nella nostra casistica rispetto a quanto riportato in Letteratura: 25 su 107 pazienti, 23,4%. Questa evidenza rispecchia l'ormai consolidata esperienza del personale di Malattie Infettive e dell'AOUP nella gestione dei pazienti con EI e delle loro complicanze di pertinenza medica: da anni, infatti, si è venuta a creare una fitta rete di collaborazione tra infettivologi, cardiologi,

cardiochirurghi ed anestesisti che permette di seguire il paziente in maniera completa ed efficace fin dal principio, riducendone le complicanze e migliorandone la prognosi.

Diversamente da quanto sostenuto da Kahveci et al., la formazione di ascessi ha complicato appena il 5,6% dei casi di EI (6/107) e 5 di questi sono stati riscontrati su valvola protesica; il rischio di sviluppare un ascesso perivalvolare è risultato significativamente maggiore nei pazienti con PVE rispetto a quelli con NVE: l'infezione dei tessuti peri-protesici, tipico ad esempio delle *early* PVE e delle EI su protesi meccanica, potrebbe aver portato ad un cedimento parziale delle strutture di sostegno della protesi con conseguente espansione perivalvolare del processo infettivo.

La formazione di *leak* perivalvolari, invece, ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con l'isolamento di *Streptococcus* spp ( $p=0,016$ ) e la rottura di corde tendinee è risultata associata alle EI da S. Viridanti ( $p=0,038$ ). Le infezioni streptococciche mostrano più spesso un decorso clinico subacuto ed il ritardo diagnostico che ne deriva potrebbe render ragione della prevalenza di complicanze perivalvolari riscontrata nel nostro studio: è possibile infatti che le vegetazioni si fossero formate molto tempo prima dell'inizio della terapia antibiotica lasciando ai batteri il tempo di "corrodere" l'endotelio di rivestimento di valvole e corde tendinee.

### **Diagnosi strumentale:**

La sensibilità dell'ECO nella diagnosi di EI, specie per quanto riguarda l'ETE, appare inferiore nel nostro studio rispetto a quella riportata da altri Autori: Cecchi et al., ad esempio, pur descrivendo una prevalenza di ETT positivo o dubbio solo leggermente superiore alla nostra (80% vs 76%), riportano risultati ETE compatibili con EI in oltre il 96% dei 478 pazienti inclusi nel loro studio (contro il nostro 67%).<sup>33</sup> Tali risultati rispecchiano forse quanto tali esami siano operatore-dipendente.

L'ETE è stato effettuato nel 53,3% dei casi, e solamente nel 70% dei pazienti con riscontri ETT negativi o dubbi, dati che denotano come questo esame sia diventato parte del "routinario" management del paziente con EI all'interno l'AOUP soltanto negli ultimi anni.<sup>33</sup>

In futuro, comunque, potrebbe essere utile incentivarne ulteriormente l'utilizzo al fine di aumentare l'accuratezza diagnostica nei pazienti con EI, alla luce anche di quanto affermato da Baddour nel suo lavoro.<sup>4</sup>

L'ETE ha permesso di visualizzare immagini compatibili con EI nel 30% dei casi in cui è stato effettuato a fronte di riscontri ETT falsamente negativi: tale reperto conferma quanto sostenuto da numerosi Autori circa la maggiore sensibilità dell'ETE rispetto all'ETT nella

diagnosi di PVE, ma non pare comunque sufficiente a modificare in maniera “drastica” il valore predittivo negativo dell’ecocardiografia nei pazienti con EI.

Entrambe le tecniche ecografiche si sono dimostrate significativamente più sensibili nella diagnosi di EI su valvola nativa rispetto che su protesi: l’ETT, infatti, è risultata positiva nel 73% delle NVE contro al 32% delle PVE; allo stesso modo, l’ETE ha posto diagnosi ecografica nel 71% delle NVE contro al 46% delle PVE. Come ormai noto alla comunità scientifica, infatti, i possibili artefatti dovuti alla presenza del materiale protesico intracardiaco riducono la sensibilità dell’ecocardiografia nelle PVE.<sup>5</sup>

In 46 pazienti si è scelto di approfondire l’iter diagnostico tramite tecniche di Medicina Nucleare: hanno dato esito positivo o dubbio rispettivamente il 35 e 67% delle Scintigrafie con leucociti autologhi marcati e delle PET-TC effettuate. Va però precisato che spesso, specie nei pazienti con diagnosi ecografica già certa, queste tecniche sono state utilizzate tardivamente nel corso della malattia, più per valutare la risposta alla terapia che per fare diagnosi, e questo potrebbe aver diminuito il numero degli esami con esito positivo.

Come già descritto da altri Autori, entrambe queste metodiche si sono dimostrate più sensibili nella diagnosi di EI su protesi valvolare, anche se all’analisi statistica soltanto la PET-TC ha dimostrato una sensibilità significativamente maggiore nella diagnosi di PVE.<sup>77</sup>

Diversamente da quanto riportato da Rouzet et al., però, nella nostra casistica la PET-TC sembra aver avuto un valore predittivo negativo superiore alla Scintigrafia nella diagnosi di EI.<sup>76</sup>

Come descritto precedentemente, l’*imaging* nucleare ha permesso nella nostra casistica la riclassificazione del 36% delle EI definite “possibili” in “EI certe”, dimostrandosi fondamentale nell’aumento dell’accuratezza diagnostica dell’EI.

## **Terapia antibiotica:**

L’analisi dei risultati ha mostrato un maggior utilizzo della terapia mirata *ab initio* rispetto alla terapia empirica ragionata sia nei pazienti con NVE che in quelli con PVE. Nell’interpretazione di questa evidenza bisogna però precisare che 58 dei 107 pazienti inclusi nello studio sono stati trasferiti alla nostra UO dopo un ricovero più o meno lungo presso un altro Reparto e che, almeno in alcuni casi, il patogeno era già stato isolato altrove. Stante la realtà epidemiologica è comprensibile come i farmaci più utilizzati siano risultati la daptomicina e le penicilline, antibiotici cardine delle terapie antistafilococciche e antistreptococciche. Di quest’ultima classe di farmaci, oxacillina e ampicillina associata o meno a sulbactam sono stati quelli più frequentemente utilizzati rispettivamente nei pazienti

con NVE e in quelli con PVE, in accordo con la prevalente eziologia stafilococcica nel primo gruppo ed enterococcica nel secondo.

Nelle EI da *S. aureus*, la rifampicina è stata utilizzata come farmaco partner in oltre il 30% dei pazienti con PVE, ma anche nel 25% circa di quelli con NVE, nonostante le Linee Guida ne raccomandino l'associazione solamente per le EI su protesi valvolare.

La durata del trattamento ha superato le 3 settimane in regime ospedaliero e le 2 in domiciliare, raggiungendo le 6 settimane complessive nella maggior parte dei pazienti. Non è stata registrata alcuna differenza significativa nella durata tra i pazienti con NVE e PVE, nonostante le Linee Guida raccomandino un trattamento di 4-6 settimane per la prima categoria di pazienti e di 6-8 settimane per la seconda.<sup>27</sup>

### **Valutazione dell'efficacia relativa di Daptomicina e Oxacillina:**

I tempi di negativizzazione delle emocolture nei pazienti in terapia con daptomicina e in quelli in terapia con oxacillina sono risultati rispettivamente 5,4 e 5,0 giorni. La nostra esperienza quindi conferma la non-inferiorità della daptomicina rispetto ai farmaci anti-stafilococcici standard nella terapia delle EI da *S. aureus* riportata in Letteratura.<sup>96,97</sup>

Nei pazienti trattati con l'associazione daptomicina + oxacillina, invece, il tempo medio di negativizzazione delle emocolture di 7,8 giorni contrasta nettamente quanto riportato da altri Autori: secondo Moise et al., infatti, l'aggiunta di un  $\beta$ -lattamico alla daptomicina migliorerebbe significativamente l'outcome dei pazienti con infezione endovascolare da *S. aureus*.<sup>98</sup> Tale discordanza è difficile da interpretare: considerando che 2 malati di questo gruppo sono andati incontro ad *exitus*, è probabile però che siano state le stesse condizioni generali scadute che avevano portato ad optare per l'associazione oxacillina+daptomicina ad aver determinato la scarsa risposta alla terapia e la prognosi infausta dei pazienti in questione.

### **Diagnosi e classificazione:**

Il 75% degli episodi di EI inclusi nel nostro studio sono stati diagnosticati come "EI certa" in accordo ai Criteri modificati di Duke. Confermando i dati riportati in Letteratura, tali criteri si sono dimostrati più sensibili nelle NVE, pur senza una differenza statisticamente significativa.<sup>27</sup>

La revisione dei casi di EI possibili alla luce degli aggiornamenti ESC ai criteri di Duke ha invece dimostrato un aumento statisticamente significativo dell'accuratezza diagnostica sia nella casistica generale (con incremento delle diagnosi di certezza dal 75 all'82%,  $p=0,008$ ) che nelle PVE ( $p=0,016$ ), ma non nei casi di NVE ( $p>0,05$ ).

L'importanza dell'applicazione dei criteri diagnostici aggiornati appare dunque inconfutabile ed è fondamentale incentivarne l'utilizzo futuro specialmente nei casi di PVE, in cui com'è noto i criteri di Duke mostrano sensibilità e specificità ridotta.

L'*imaging* nucleare, inoltre, si è dimostrato fondamentale nella nostra esperienza e ne andrebbe incentivato l'utilizzo sia per la diagnosi che per il monitoraggio strumentale in tutti i pazienti con sospetta EI.

## **Outcome:**

Il 25% dei pazienti inclusi nel nostro studio (27 dei 107 totali) è stato sottoposto ad intervento cardiocirurgico durante o al termine della terapia antibiotica.

La prevalente eziologia streptococcica riscontrata in questo gruppo di pazienti, sebbene non abbia raggiunto la significatività statistica, potrebbe essere messa in relazione al decorso clinico subacuto che caratterizza tali infezioni: come già descritto per le complicanze perivalvolari, infatti, il ritardo diagnostico che questo determina permette ai microrganismi di danneggiare maggiormente la funzionalità cardiaca; al momento della diagnosi, quindi, è possibile che sussistano già le indicazioni cardiocirurgiche.

Al contrario, la presentazione clinica più definita delle EI stafilococciche ne permette una diagnosi precoce e l'inizio repentino della terapia antibiotica potrebbe ridurre la necessità di sostituzione valvolare in questi pazienti.

Il coinvolgimento plurivalvolare è risultato l'unica variabile statisticamente associata alla necessità di intervento chirurgico: la guarigione del paziente con la sola terapia medica appare infatti inverosimile in questi *setting*, e la scelta di una terapia integrata medica+chirurgica è giustificata da un decorso di malattia spesso complicato e gravato da alti tassi di recidiva.

Il 6,5% dei pazienti inclusi nel nostro studio è andato incontro ad exitus.

*Non* sono risultati fattori associati in maniera statisticamente significativa ad un peggioramento dell'outcome:

- l'età, nonostante che l'età media di questi pazienti sia risultata maggiore di quella della casistica generale; visto che in Letteratura l'età avanzata viene universalmente riconosciuta come fattore prognostico negativo, è possibile che la mancanza di significatività statistica riscontrata per tale parametro sia dovuta più all'esiguità del campione analizzato che ad un risultato reale.
- il genere;
- l'isolamento di *S. aureus*: nella nostra esperienza la letalità associata ad EI da *S. aureus* è risultata del 12,5% nella casistica generale e del 16,7% nei pazienti con

NVE, valori nettamente inferiori di quelli descritti in altri lavori.<sup>20</sup> Tali evidenze potrebbero essere messe in relazione da un lato all'esordio brusco e al decorso acuto che caratterizzano le EI da *S. aureus*, che spesso portano il paziente a ricercare l'attenzione del medico nelle fasi precoci di malattia e dall'altro alla nota associazione esistente tra batteriemia da *S. aureus* ed EI. In assenza di una sorgente infettiva nota, infatti, l'isolamento da emocoltura di tale patogeno depone fortemente per tale patologia. Ad ogni modo, tali risultati testimoniano la pluriennale esperienza del personale della Clinica nella diagnosi e nel trattamento delle infezioni endovascolari da *S. aureus*, che in ultima analisi portano ad un miglioramento della prognosi dei pazienti ricoverati.

- l'interessamento di valvole protesiche: sono deceduti 2 dei 40 pazienti con PVE (5%) e 5 dei 67 pazienti con NVE (7,5%).
- la sezione cardiaca interessata dall'evento infettivo: sono deceduti 3/76 pazienti con EI sinistra (3,9%), 2/16 con EI destra (12,5%) e 2/2 con EI sinistra+destra (100%).
- la presenza di complicanze emboliche cerebrali o periferiche, nonostante che tutti i pazienti deceduti ne abbiano manifestata almeno una.
- la presenza di scompenso cardiaco o complicanze perivalvolari, presentati rispettivamente dal 43% ed dal 57% dei pazienti deceduti.

La cardiochirurgia precoce, diversamente da quanto sostenuto da numerosi Autori, non ha rappresentato un fattore protettivo nella nostra casistica.<sup>20</sup> Ancora una volta, è difficile dire se questo rilievo sia un fattore reale o sia piuttosto dovuto all'inconsistenza statistica del nostro campione.

L'evidenza di coinvolgimento di apparati valvolari multipli, invece, ha costituito un fattore prognostico negativo: la letalità connessa alle EI plurivalvolari è risultata del 30,8% (4/13), addirittura maggiore di quella riportata per *S. aureus*. Il coinvolgimento plurivalvolare indica di per sé l'assenza del controllo locale dell'infezione e più spesso si riscontra in pazienti più anziani, comorbili e con immunocompromissione di vario grado; come già descritto in precedenza, la guarigione con la sola terapia medica risulta inverosimile e le condizioni generali del paziente spesso vanno a controindicare l'intervento. Alla luce di quanto appena detto, il nostro riscontro appare facilmente comprensibile.

In generale, infine, la mortalità riscontrata nella nostra casistica appare nettamente inferiore rispetto a quanto riportato in Letteratura: 6,5% *versus* 20-25%; questo potrebbe essere messo in relazione allo stretto monitoraggio strumentale e microbiologico a cui vengono sottoposti i nostri pazienti, ai saggi di batteriocidia e batteriostasi su siero che alcune volte conducono ad "aggiustamenti terapeutici" essenziali per prevenire le complicanze e migliorare l'outcome dei malati e alla stretta collaborazione che si è oramai consolidata con i colleghi cardiocirurghi.

## EI nel paziente tossicodipendente

---

In maniera simile a quanto descritto in Letteratura, l'età media dei pazienti con EI e anamnesi positiva per abuso di sostanze è risultata 40,2 anni, l'83,3% dei pazienti era di sesso maschile e quasi il 90% delle infezioni si è sviluppato su valvole native.<sup>5</sup>

Le sezioni cardiache destre sono state interessate dal processo infettivo in oltre il 60% dei casi, tutti su valvola tricuspidale ( $p < 0,05$ ). L'evidenza di interessamento sinistro nel 27,8% dei casi riportato nel nostro studio appare in linea con quanto descritto da altri Autori.<sup>91</sup>

Risulta facilmente comprensibile come HIV-positività, pregressa EI e presenza di foci dentari si siano dimostrati i fattori di rischio più importanti in questa categoria di pazienti; la prevalenza di tali fattori è risultata significativamente maggiore rispetto a quella riportata per i pazienti con anamnesi negativa per abuso di sostanze ( $p < 0,05$ ).

Come descritto da Ortiz-Bautista et al., anche nella nostra esperienza l'immunodeficit acquisito è stato riscontrato prevalentemente nei pazienti con EI destra, ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa, vista anche l'esiguità del campione considerato.<sup>91</sup>

Le emocolture sono risultate positive in quasi il 90% dei pazienti; non abbiamo registrato alcuna differenza statisticamente significativa tra il microrganismo isolato e la sezione cardiaca interessata dal processo infettivo, ma la prevalenza di *S. aureus* e di *Staphylococcus* spp. sono risultate significativamente maggiori in questi pazienti rispetto a quelli con anamnesi negativa per abuso di sostanze: rispettivamente  $p < 0,0005$  e  $p = 0,023$ .

Il nostro studio conferma quindi la nota prevalenza di *S. aureus* nei pazienti con storia d'abuso, pur riportando percentuali di isolamento di *Streptococcus* spp. ed *E. faecalis* leggermente superiori a quanto riportato da altri Autori.<sup>90</sup>

Diversamente da quanto riportato in Letteratura, inoltre, non abbiamo riscontrato alcuna EI micotica, anche se un antimicotico è stato aggiunto alla terapia empirica ragionata in entrambi i pazienti in cui le emocolture non hanno permesso la diagnosi microbiologica.

Infine, in nessuna delle due EI polimicrobiche sono state isolate *C. albicans* o *P. aeruginosa*, ritenute da Sousa et al. gli agenti più comuni di questo tipo di EI.<sup>99</sup>

In linea con quanto riportato in altri studi i pazienti si sono presentati all'ammissione in questo Reparto con febbre e dispnea più spesso di quanto riportato per la casistica generale, mentre l'evidenza di un soffio *de novo* o la variazione di uno pre-esistente sono state documentate meno frequentemente. L'alta incidenza di splenomegalia obiettata in questi pazienti potrebbe essere relazionata alle manifestazioni sistemiche dell'EI, ma è probabile che sia

legata anche all'iperplasia cui vanno incontro i follicoli linfatici in risposta alla stimolazione persistente del sistema immunitario che consegue l'inoculo.

In oltre la metà dei casi sono state registrate embolie polmonari multiple e la maggior parte di queste si sono manifestate prima che fosse posta diagnosi di EI, risultati che confermano quanto riportato da altri Autori.

In accordo con la prevalente eziologia stafilococcica in questo *setting*, anche nelle EI del paziente tossicodipendente i farmaci più frequentemente utilizzati sono risultati oxacillina e daptomicina. Stante la realtà epidemiologica è comprensibile come nei 2 casi in cui le emocolture non hanno permesso la diagnosi microbiologica la terapia empirica ragionata abbia compreso un antimicotico.

Anche in questi pazienti la durata media della terapia ha raggiunto le 6 settimane, nonostante le Linee Guida prevedano anche l'opzione di una terapia di sole 2 settimane nelle seguenti condizioni:<sup>6</sup>

- EI da MSSA; *e*
- buona risposta alla terapia; *e*
- assenza di focalità d'infezione metastatiche o empiema; *e*
- assenza di complicanze intra- o extra-cardiache; *e*
- assenza di contestuale infezione di un'altra valvola; *e*
- vegetazione >20mm; *e*
- paziente non severamente immunocompromesso (con CD4+>200/mm<sup>3</sup>) con o senza AIDS.

Il coinvolgimento delle sezioni cardiache sinistre non ha costituito un fattore prognostico negativo nella nostra casistica; dato tutti i pazienti in cui è stata posta indicazione chirurgica ed il paziente andato incontro ad *exitus* presentavano EI sinistra, però, è verosimile che la mancanza di significatività statistica sia legata soprattutto allo scarso numero di casi valutati. La letalità associata ad EI nel paziente con storia d'abuso, infine, è risultata del 5,6%, valore paragonabile a quelli riportati in Letteratura.



## Conclusioni

---

Dal 1 Gennaio 2006 al 31 Luglio 2016 sono stati diagnosticati 107 episodi di Endocardite Infettiva (EI): 67 su valvola nativa (NVE) e 40 su valvola protesica (PVE).

Gli episodi di EI analizzati in questo studio sono risultati prevalenti nel sesso maschile, con rapporto maschi/femmine pari a 2:1. L'età media è risultata significativamente minore nei pazienti con NVE (56,1 anni) rispetto a quelli con PVE (71,5 anni).

Le valvole native, colpite nel 64% dei casi, si sono confermate la sede di interessamento valvolare più frequente; nonostante questo, la prevalenza di PVE riscontrata nel nostro studio risulta superiore a quanto descritto in altre casistiche: 36 *versus* 7-25%. Stante il crescente numero di interventi di sostituzione valvolare effettuati presso Ospedali di III livello ed al conseguente aumento della prevalenza della popolazione a rischio di PVE, è verosimile che tali valori siano destinati a crescere ancora nei prossimi anni.

Nelle NVE le sezioni cardiache sinistre sono state interessate dal processo infettivo nel 66% dei casi ed il coinvolgimento aortico è risultato prevalente sul mitralico, come descritto da altri Autori.<sup>93</sup>

Considerando che gli interventi di sostituzione valvolare sono molto più frequenti sulle sezioni cardiache sinistre, poi, è facilmente comprensibile come il 94% delle PVE da noi riscontrate abbia interessato la valvola mitralica o quella aortica, coinvolte ciascuna nel 47% dei casi. Non disponendo dei dati riguardo la tipologia di protesi più spesso impiantata non ci è stato possibile stabilire l'incidenza relativa delle PVE su bioprotesi piuttosto che su protesi meccanica: appare comunque significativo come nella nostra casistica le PVE su protesi biologica siano state 4 volte più frequenti delle PVE su valvola meccanica, dato che contrasta con quello riportato da altri Autori.

Nella nostra esperienza quasi un terzo delle PVE si è sviluppato entro un anno dall'intervento di sostituzione valvolare (*early* PVE), risultato che eccede i dati riportati in altri lavori e sottolinea la necessità di intensificare le misure preventive nei reparti chirurgici e negli ambienti ospedalieri in generale.<sup>94</sup>

Il cuore destro è stato colpito nel 17% dei casi, tutti su valvola tricuspide: tale risultato si contrappone a quanto descritto in altri studi, in cui il coinvolgimento tricuspide viene riportato tra lo 0 e il 6%. Nonostante questo, fattori di rischio specifici sono stati ritrovati in tutti gli episodi di EI con interessamento cardiaco destro.

Il 60% dei pazienti tossicodipendenti ha presentato EI tricuspide, confermando la nota prevalenza delle EI destre in questo *setting*; d'altro canto, però, una percentuale

d'interessamento mitralico e/o aortico come quello da noi riportato (40%) conferma il crescente coinvolgimento del cuore sinistro anche nei pazienti con storia d'abuso, già descritto da alcuni Autori.<sup>91</sup>

Come ormai noto alla comunità scientifica, la presenza di protesi valvolari è risultato una delle principali condizioni predisponenti l'EI.

Il peso dei fattori di rischio storicamente associati a questa patologia, invece, si è rivelato irrisorio: un solo paziente incluso nello studio, infatti, ha presentato EI tricuspide conseguente a difetto del setto interventricolare e shunt sinistro-destro.

Le valvulopatie degenerative, riportate in poco meno della metà dei pazienti, sono risultate il fattore predisponente più rilevante nello sviluppo di EI nella casistica generale; la prevalenza di tali alterazioni nei pazienti con PVE, più anziani e comorbili, risulta di facile comprensione. Allo stesso modo, appare evidente come bicuspidia aortica e prolasso mitralico si siano confermati fattori di rischio per lo sviluppo di NVE, mentre la cardiopatia ischemica cronica abbia assunto decisamente maggior rilievo nei pazienti con PVE.

Allo stesso modo, tossicodipendenza e presenza di foci dentari hanno mostrato una correlazione statisticamente significativa con EI su valvola nativa.

L'abuso di sostanze, in particolare, è stato documentato in oltre il 16% dei pazienti con EI inclusi nel nostro studio, prevalenza nettamente superiore a quanto riportato da altri Autori: tale dato risulta di difficile interpretazione, non essendo a conoscenza dell'epidemiologia della tossicodipendenza nel nostro piuttosto che in altri Territori.

Il diabete mellito, invece, è risultato la comorbidità più spesso associata ad EI e la sua prevalenza è risultata maggiore nei pazienti con infezione su protesi valvolare, in linea con i dati riportati in Letteratura.

Gli stafilococchi sono risultati i microrganismi più frequentemente isolati nei 107 pazienti analizzati (33%): malgrado non sia stata rilevata una correlazione con l'infezione su valvola nativa, *S. aureus* è risultato prevalente nelle NVE (25%); i CNS, invece, sono risultati più frequentemente in causa nelle PVE (22%), questa volta con significatività statistica. Nelle *early* PVE, inoltre, abbiamo riscontrato una prevalenza stafilococcica significativamente maggiore che nelle *late* PVE ed i CNS sono risultati in causa nel 60% dei casi.

La nostra casistica, inoltre, conferma la nota predominanza stafilococcica e di *S. aureus* nelle EI del paziente tossicodipendente e nelle EI destre in genere.

L'oxacillino-resistenza è stata riportata nel 18% delle NVE, ma ha raggiunto il 44% nelle PVE; la prevalenza di MRSA riscontrata nel nostro studio si è comunque mantenuta inferiore a quanto riportato da altri Autori.<sup>94</sup>

Gli Streptococchi viridanti, causando il 16% delle EI, sono risultati rispettivamente il secondo e il quarto agente più comune in NVE e PVE; tale risultato appare in linea con gli sviluppi epidemiologici dell'EI registrati negli ultimi anni, che oramai vedono in *S. aureus* l'agente eziologico prominente. Appare interessante sottolineare come questi batteri non siano stati isolati in nessun paziente con *early* PVE, rappresentando di contro i secondi patogeni più frequenti nelle *late* PVE; nonostante tali evidenze, la differenza di isolamento degli *S. viridanti* non ha raggiunto la significatività statistica.

*Enterococcus* spp., con *E. faecalis* in causa nel 90% dei casi, è stato isolato nel 15% dei pazienti ed è risultato l'agente in assoluto più comune nelle PVE: tali evidenze eccedono significativamente quanto riportato da altri Autori e confermano l'allarmante *trend* in crescita di queste infezioni documentato negli ultimi anni.<sup>13,58</sup>

I batteri Gram negativi hanno rappresentato il 4% degli isolati, con un caso da *H. parainfluenzae* (gruppo HACEK) e 3 da *P. aeruginosa*, tutti su valvola nativa.

L'eziologia micotica ha mostrato una prevalenza del 3% ed una letalità di oltre il 30%, in linea con quanto riportato in Letteratura.<sup>63</sup>

Le EI ad emocolture negative riscontrate nel nostro studio (12%) mostrano valori analoghi a quelli riportati da altri Autori.<sup>13,69</sup>

Per quanto attiene la presentazione clinica e i dati ematobiochimici i nostri risultati rispecchiano quanto ormai noto alla comunità scientifica: la febbre e la comparsa di un *soffio de novo* o la variazione di un soffio pre-esistente si confermano i principali segni del paziente con EI, mentre l'aumento di PCR, VES e degli altri indici di flogosi rappresenta la principale alterazione laboratoristica della malattia. I segni e i sintomi storicamente associati ad EI si sono dimostrati rari anche nella nostra casistica, confermando la necessità di criteri diagnostici quanto più aggiornati possibili per permettere la diagnosi di EI malgrado una presentazione clinica così aspecifica.

Oltre il 60% dei pazienti inclusi nel nostro studio ha presentato almeno una complicanza embolica cerebrale o sistemica legata ad EI ed il 70% degli episodi embolici si è verificato prima che fosse posta diagnosi; tali dati risultano in linea, seppur maggiori, di quelli descritti da altri Autori.<sup>69</sup>

L'incidenza delle embolie cerebrali è risultata minore nei pazienti con NVE rispetto a quelli con PVE. La presenza di complicanze emboliche periferiche, invece, ha mostrato una correlazione significativa con: EI con coinvolgimento delle sezioni cardiache destre, infezione su valvola nativa ed isolamento di *S. aureus* o di *Staphylococcus* spp..

Milza, polmone e SNC sono stati gli organi più frequentemente colpiti dagli eventi embolici, in linea con quanto riportato in Letteratura.

Per quanto riguarda invece le complicanze cardiache, la formazione di ascessi perivalvolari ha complicato il 6% degli episodi di EI analizzati ed ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con le infezioni su protesi valvolare, ma non con agenti eziologici specifici. La formazione di leak perivalvolari, di contro, è risultata maggiore nelle EI streptococciche e la rottura di corde tendinee è stata prevalente nelle EI da *S. viridanti*.

Nel nostro studio l'incidenza di scompenso cardiaco conseguente ad EI si è mantenuta sotto al 10%, dato nettamente inferiore al 40-60% riportato in altri lavori. Questa evidenza potrebbe essere messa in relazione all'esperienza ormai decennale del personale di Malattie Infettive e dei colleghi dell'AOUP nella gestione del paziente con EI e delle sue complicanze di pertinenza medica. L'approccio multidisciplinare dell'*Endocarditis Team*, composto da infettivologi, cardiologi, chirurghi, microbiologi e medici di Medicina Generale e promosso dalle ultime Linee Guida risulta infatti già da tempo consolidato all'interno dell'AOUP. Rimane comunque fondamentale incentivare questo tipo di lavoro d'*equipe* nella nostra come in ogni altra realtà Clinica per permettere in futuro un miglioramento nella prognosi e nell'outcome del paziente con EI.

L'ETT ha sempre avuto un ruolo di secondo piano rispetto all'ETE nella diagnosi di EI: nella nostra casistica ci ha permesso di documentare una specifica sede di interessamento valvolare nel 58% dei casi ed è stato refertato come di dubbia interpretazione in un ulteriore 15% dei casi. L'utilizzo dell'ETE, peraltro effettuato soltanto nel 70% dei pazienti con ETT negativo o dubbio, ha risolto soltanto in parte il problema: appena il 30% degli ETE effettuati a fronte di ETT negativo o dubbio, infatti, ha visualizzato immagini riferibili ad EI. Confermando i dati presenti in Letteratura, entrambe le tecniche ecocardiografiche si sono dimostrate più sensibili nella diagnosi di EI su valvola nativa piuttosto che su protesi valvolare.

Rimane essenziale effettuare un'ETE in ogni paziente con sospetta EI non confermata da ETT e in quelli con ETT positivo per documentare l'evoluzione naturale della malattia, ripetendo eventualmente uno dei due esami nei casi in cui sussista un sospetto clinico elevato a fronte di reperti ecocardiografici negativi.

Per quanto riguarda le emergenti tecniche di *imaging* nucleare, hanno dato esito positivo il 35% delle Scintigrafie con Leucociti autologhi marcati ed il 67% delle PET-TC effettuate. Nell'interpretazione di tali dati bisogna però ricordare che spesso, specie in pazienti con diagnosi ecografica certa, le indagini di *imaging* nucleare sono state utilizzate tardivamente nel corso della malattia, più per valutare la risposta alla terapia antimicrobica che per fare diagnosi, e questo potrebbe aver diminuito il numero degli esami con esito positivo.

Risulta però significativo come entrambe queste metodiche, diversamente da ETT e ETE, si siano dimostrate più sensibili nella diagnosi di EI su protesi valvolare piuttosto che su valvola nativa, permettendo di documentare la sede di interessamento valvolare nel 44% degli episodi di EI con riscontri ecocardiografici negativi.

Appare dunque evidente come nel nostro studio l'introduzione delle metodiche di Medicina Nucleare nella gestione del paziente con EI abbia portato ad un importante aumento dell'accuratezza diagnostica: andrebbe pertanto incentivato l'utilizzo Scintigrafia e/o PET-TC in ogni caso di sospetta EI non confermata dall'ecocardiografia e nei casi in cui, a fronte di diagnosi accertata, si voglia monitorare la risposta alla terapia o l'evoluzione della malattia.

Il 25% dei pazienti inclusi nel nostro studio ha ricevuto indicazioni chirurgiche: in particolare, il 31% dei pazienti con NVE e il 15% di quelli con PVE.

*Streptococcus* spp., in causa nel 60% dei casi, è risultato l'isolato prevalente in questa categoria di pazienti, ma non è stata evidenziata alcuna correlazione statisticamente significativa tra la necessità di intervento cardiocirurgico e lo specifico isolato microbiologico.

Il coinvolgimento plurivalvolare, invece, è risultato un fattore prognostico della necessità di sostituzione valvolare.

Il 6,5% dei pazienti è invece andato incontro ad *exitus* a seguito delle complicanze locali o sistemiche di EI.

L'evidenza di coinvolgimento di strutture valvolari multiple, di nuovo, ha costituito l'unico fattore prognostico negativo nella nostra casistica: la letalità connessa alle EI plurivalvolari è risultata del 31%, maggiore di quella riportata per *S. aureus*.

Non sono risultati fattori prognostici negativi significativi:

- l'età, nonostante l'età media di questi pazienti sia risultata maggiore di quella della casistica generale: 69,6 anni vs 61,9 anni;
- il genere: sono deceduti il 7% dei maschi ed il 5% delle femmine;
- l'EI da *S. aureus*: nella nostra esperienza la letalità associata ad EI da *S. aureus* è risultata nettamente inferiore a quella riportata da altri Autori: 12% vs 25-47%.<sup>20</sup>
- l'interessamento di valvole protesiche: sono andati incontro ad *exitus* il 5% dei pazienti con PVE ed il 7,5% dei pazienti con NVE.
- la sezione cardiaca interessata.
- la presenza di complicanze emboliche cerebrali o periferiche, nonostante tutti i pazienti deceduti ne abbiano presentata almeno una.

- la presenza di scompenso cardiaco o complicanze perivalvolari, malgrado nei pazienti andati incontro ad *exitus* l'incidenza di tali complicazioni sia risultata circa 5 volte superiore rispetto a quella descritta nella casistica generale.

Rimane comunque difficile discriminare se tali dati siano reali o siano piuttosto dovuti all'inconsistenza statistica del nostro campione.

La mortalità riscontrata nella nostra casistica appare nettamente inferiore rispetto a quanto riportato in Letteratura: 6,5% *versus* 20-25%; ciò potrebbe essere messo in relazione allo stretto monitoraggio strumentale e microbiologico a cui vengono sottoposti i nostri pazienti, ai saggi di batteriocidia e batteriostasi su siero che alcune volte conducono ad “aggiustamenti terapeutici” essenziali per ridurre le complicanze e migliorare l'outcome dei nostri malati ed alla stretta collaborazione che si è oramai consolidata con i colleghi cardiocirurghi.

Il 75% episodi di EI inclusi nel nostro studio sono stati diagnosticati come “EI certa” in accordo con i criteri modificati di Duke: confermando la maggiore sensibilità di tali criteri nelle EI su valvola nativa piuttosto che su protesi valvolare in particolare, sono stati definite “certe” l'80% delle NVE ed il 65% delle PVE.<sup>27</sup>

Nelle ultime Linee Guida la *Task Force ESC* ha aggiunto 3 nuovi criteri diagnostici, stabilendo che:

1. Il riscontro TC di infezione perivalvolare deve essere considerato criterio maggiore.
2. Nella diagnosi di EI su valvola protesica, l'evidenza di patologica ipercaptazione perivalvolare alla PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG o alla Scintigrafia con Leucociti autologhi marcati, almeno a 3 mesi dall'intervento chirurgico, deve essere considerata criterio maggiore.
3. L'identificazione di eventi embolici recenti o aneurismi micotici all'*imaging* deve essere considerata criterio minore *anche in assenza di sintomatologia clinica associata*.

La revisione dei casi di EI possibili alla luce degli aggiornamenti ESC ai criteri di Duke ha dimostrato un aumento statisticamente significativo dell'accuratezza diagnostica sia nella casistica generale (con incremento delle diagnosi di certezza dal 75 all'82%) che nelle PVE (con incremento delle diagnosi di certezza dal 65 all'83%), mentre non ha raggiunto la significatività statistica nei casi di NVE. Nonostante quest'ultimo dato, è importante sottolineare come anche l'8% delle NVE definite “possibili” in relazione ai criteri di Duke “classici” avrebbe potuto ricevere la diagnosi di certezza alla luce degli aggiornamenti ESC. L'importanza dell'applicazione dei criteri diagnostici aggiornati appare dunque inconfutabile ed è fondamentale incentivarne l'utilizzo futuro specialmente nei casi di PVE, in cui com'è noto i criteri di Duke mostrano sensibilità e specificità ridotta.

In futuro, forse, sarà finalmente possibile confutare quanto sostenuto da Osler più di cento anni fa.

*“Few diseases present greater difficulties in the way of diagnosis than malignant endocarditis, difficulties which in many cases are practically insurmountable”.*

William Osler, 1885

# Bibliografia

---

1. Major RH. Notes on the history of endocarditis. *Bulletin of the History of Medicine* 17 1945.
2. Osler W. The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis. *Br Med J* 1885; **1**(1264): 577-9.
3. Lerner PI, Weinstein L. Infective Endocarditis in the Antibiotic Era. *New England Journal of Medicine* 1966; **274**(4): 199-206.
4. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; **132**(15): 1435-86.
5. John E. Bennett RD, Martin J. Blaser. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8 ed; 2014.
6. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *European heart journal* 2009; **30**(19): 2369-413.
7. Fowler VG, Jr., Miro JM, Hoen B, et al. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *Jama* 2005; **293**(24): 3012-21.
8. Munoz P, Kestler M, De Alarcon A, et al. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine* 2015; **94**(43): e1816.
9. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *The New England journal of medicine* 2013; **369**(8): 785.
10. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in Infective Endocarditis Incidence, Microbiology, and Valve Replacement in the United States From 2000 to 2011. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; **65**(19): 2070-6.
11. McDonald JR. Acute infective endocarditis. *Infectious disease clinics of North America* 2009; **23**(3): 643-64.
12. Selton-Suty C, Hoen B, Grentzinger A, et al. Clinical and bacteriological characteristics of infective endocarditis in the elderly. *Heart (British Cardiac Society)* 1997; **77**(3): 260-3.
13. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Archives of internal medicine* 2009; **169**(5): 463-73.
14. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet (London, England)* 2016; **387**(10021): 882-93.
15. Cabell CH, Hoen B, Miro JM, et al. Abstract 3453: Regional Variation in the Presentation and Outcome of Patients with Infective Endocarditis (IE): The International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Circulation* 2006; **114**(Suppl 18): II\_736-II\_.
16. Benito N, Miro JM, de Lazzari E, et al. Health Care-Associated Native Valve Endocarditis: Importance of Non-nosocomial Acquisition. *Annals of Internal Medicine* 2009; **150**(9): 586-U5.
17. Selton-Suty C, Celard M, Le Moing V, et al. Preeminence of Staphylococcus aureus in Infective Endocarditis: A 1-Year Population-Based Survey. *Clinical Infectious Diseases* 2012; **54**(9): 1230-9.
18. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. Temporal Trends in Infective Endocarditis in the Context of Prophylaxis Guideline Modifications Three Successive Population-Based Surveys. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **59**(22): 1968-76.
19. Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000; **30**(2): 374-9.
20. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *The New England journal of medicine* 2001; **345**(18): 1318-30.
21. Habib G, Thuny F, Avierinos JF. Prosthetic valve endocarditis: current approach and therapeutic options. *Progress in cardiovascular diseases* 2008; **50**(4): 274-81.
22. De Rosa FG, Cicalini S, Canta F, Audagnotto S, Cecchi E, Di Perri G. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients. *Infection* 2007; **35**(3): 154-60.
23. Mathew J, Addai T, Anand A, Morrobel A, Maheshwari P, Freels S. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings, and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Archives of internal medicine* 1995; **155**(15): 1641-8.
24. Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *Journal of Infectious Diseases* 2002; **185**(12): 1761-6.



25. Chen SJ, Liu CJ, Chao TF, et al. Dental scaling and risk reduction in infective endocarditis: a nationwide population-based case-control study. *The Canadian journal of cardiology* 2013; **29**(4): 429-33.
26. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Journal of the American Dental Association (1939)* 2008; **139** Suppl: 3S-24S.
27. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European heart journal* 2015; **36**(44): 3075-128.
28. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial-Endocarditis in Patients with Aortic-Stenosis, Pulmonary Stenosis, or Ventricular Septal-Defect. *Circulation* 1993; **87**(2): 121-6.
29. Tribouilloy C, Rusinaru D, Sorel C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart (British Cardiac Society)* 2010; **96**(21): 1723-9.
30. McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *The American journal of medicine* 1987; **82**(4): 681-8.
31. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Jr., et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; **98**(18): 1949-84.
32. Katan O, Michelena HI, Avierinos JF, et al. Incidence and Predictors of Infective Endocarditis in Mitral Valve Prolapse: A Population-Based Study. *Mayo Clinic proceedings* 2016; **91**(3): 336-42.
33. Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *International journal of cardiology* 2015; **190**: 151-6.
34. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Olona M, et al. Long-term complications of native valve infective endocarditis in non-addicts. A 15-year follow-up study. *Ann Intern Med* 1992; **117**(7): 567-72.
35. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis - Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications - A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. *Circulation* 2005; **111**(23): E394-E434.
36. Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, Corey RG, Conlon PJ. Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997; **30**(4): 521-4.
37. Miro JM, del Rio A, Mestres CA. Infective endocarditis and cardiac surgery in intravenous drug abusers and HIV-1 infected patients. *Cardiology clinics* 2003; **21**(2): 167-84, v-vi.
38. Corredoira J, Alonso MP, Coira A, et al. Characteristics of Streptococcus bovis endocarditis and its differences with Streptococcus viridans endocarditis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2008; **27**(4): 285-91.
39. Garrison PK, Freedman LR. Experimental endocarditis I. Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *The Yale journal of biology and medicine* 1970; **42**(6): 394-410.
40. Drake TA, Pang M. Staphylococcus aureus induces tissue factor expression in cultured human cardiac valve endothelium. *The Journal of infectious diseases* 1988; **157**(4): 749-56.
41. Werdan K, Dietz S, Löffler B, et al. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states. *Nature reviews Cardiology* 2014; **11**(1): 35-50.
42. Gould K, Ramirez-Ronda CH, Holmes RK, Sanford JP. Adherence of bacteria to heart valves in vitro. *The Journal of clinical investigation* 1975; **56**(6): 1364-70.
43. Pelletier LL, Jr., Coyle M, Petersdorf R. Dextran production as a possible virulence factor in streptococcal endocarditis. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine* 1978; **158**(3): 415-20.

44. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *The American journal of pathology* 1975; **81**(2): 411-20.
45. Yeaman MR, Puentes SM, Norman DC, Bayer AS. Partial characterization and staphylocidal activity of thrombin-induced platelet microbicidal protein. *Infect Immun* 1992; **60**(3): 1202-9.
46. Wu T, Yeaman MR, Bayer AS. In vitro resistance to platelet microbicidal protein correlates with endocarditis source among bacteremic staphylococcal and streptococcal isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1994; **38**(4): 729-32.
47. Durack DT, Beeson PB. Experimental bacterial endocarditis. II. Survival of a bacteria in endocardial vegetations. *British journal of experimental pathology* 1972; **53**(1): 50-3.
48. Gupta P, Sarkar S, Das B, Bhattacharjee S, Tribedi P. Biofilm, pathogenesis and prevention--a journey to break the wall: a review. *Archives of microbiology* 2016; **198**(1): 1-15.
49. Abdelhady W, Bayer AS, Seidl K, et al. Impact of vancomycin on sarA-mediated biofilm formation: role in persistent endovascular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of infectious diseases* 2014; **209**(8): 1231-40.
50. Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, et al. Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *The American journal of cardiology* 1995; **76**(12): 933-6.
51. van Ginkel CJ, Thorig L, Thompson J, Oh JJ, van Aken WG. Enhancement of generation of monocyte tissue thromboplastin by bacterial phagocytosis: possible pathway for fibrin formation on infected vegetations in bacterial endocarditis. *Infect Immun* 1979; **25**(1): 388-95.
52. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 2016; **35**(8): 1227-45.
53. Yahav D, Shaked H, Goldberg E, et al. Time trends in *Staphylococcus aureus* bacteremia, 1988-2010, in a tertiary center with high methicillin resistance rates. *Infection* 2016.
54. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T, et al. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis--A Prospective Cohort Study. *PloS one* 2015; **10**(5): e0127385.
55. Chu VH, Woods CW, Miro JM, et al. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008; **46**(2): 232-42.
56. Sabe MA, Shrestha NK, Gordon S, Menon V. *Staphylococcus lugdunensis*: a rare but destructive cause of coagulase-negative staphylococcus infective endocarditis. *European heart journal Acute cardiovascular care* 2014; **3**(3): 275-80.
57. DeSimone DC, DeSimone CV, Tleyjeh IM, et al. Association of Mitral Valve Prolapse With Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015; **61**(4): 623-5.
58. Olmos C, Vilacosta I, Sarria C, et al. *Streptococcus bovis* endocarditis: Update from a multicenter registry. *Am Heart J* 2016; **171**(1): 7-13.
59. Giuliano S, Caccese R, Carfagna P, Vena A, Falcone M, Venditti M. Endocarditis caused by nutritionally variant streptococci: a case report and literature review. *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive* 2012; **20**(2): 67-74.
60. Abdelghany M, Schenfeld L. Group B streptococcal infective endocarditis. *Journal of infection and public health* 2014; **7**(3): 237-9.
61. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine* 1995; **74**(4): 191-200.
62. Loubet P, Lescure FX, Lepage L, et al. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6-year period: clinical characteristics and outcome. *Infectious diseases* 2015; **47**(12): 889-95.
63. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, Desai H, Lee KS, Al Mohajer M. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *The American journal of medicine* 2016.
64. Tattevin P, Watt G, Revest M, Arvieux C, Fournier PE. Update on blood culture-negative endocarditis. *Medecine et maladies infectieuses* 2015; **45**(1-2): 1-8.
65. Nadji G, Rusinaru D, Remadi J-P, Jeu A, Sorel C, Tribouilloy C. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *European Journal of Heart Failure* 2009; **11**(7): 668-75.
66. Kahveci G, Bayrak F, Pala S, Mutlu B. Impact of bicuspid aortic valve on complications and death in infective endocarditis of native aortic valves. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 2009; **36**(2): 111-6.

67. Duval X, Iung B, Klein I, et al. Effect of Early Cerebral Magnetic Resonance Imaging on Clinical Decisions in Infective Endocarditis A Prospective Study. *Annals of Internal Medicine* 2010; **152**(8): 497-504.
68. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; **37**(4): 1069-76.
69. Rizzi M, Ravasio V, Carobbio A, et al. Predicting the occurrence of embolic events: an analysis of 1456 episodes of infective endocarditis from the Italian Study on Endocarditis (SEI). *BMC infectious diseases* 2014; **14**: 230.
70. Cancan Gursul N, Vardar I, Demirdal T, Gursul E, Ural S, Yesil M. Clinical and microbiological findings of infective endocarditis. *Journal of infection in developing countries* 2016; **10**(5): 478-87.
71. Wang H, Guo LL, Fang LG, et al. [Risk factors and prognosis of neurological complications in patients with infective endocarditis]. *Zhonghua nei ke za zhi* 2016; **55**(8): 595-8.
72. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: Analysis of 118 pathologically proven cases. *Clinical Infectious Diseases* 1997; **25**(3): 713-9.
73. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of Vegetation Size and Its Relationship With Embolism in Infective Endocarditis A Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography Study. *Circulation-Cardiovascular Imaging* 2014; **7**(1): 149-54.
74. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **61**(23): 2374-82.
75. Van Riet J, Hill EE, Gheysens O, et al. (18)F-FDG PET/CT for early detection of embolism and metastatic infection in patients with infective endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; **37**(6): 1189-97.
76. Rouzet F, Chequer R, Benali K, et al. Respective Performance of F-18-FDG PET and Radiolabeled Leukocyte Scintigraphy for the Diagnosis of Prosthetic Valve Endocarditis. *Journal of Nuclear Medicine* 2014; **55**(12): 1980-5.
77. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2014; **28**: 219-24.
78. Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al. NEW CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF INFECTIVE ENDOCARDITIS - UTILIZATION OF SPECIFIC ECHOCARDIOGRAPHIC FINDINGS. *American Journal of Medicine* 1994; **96**(3): 200-9.
79. Nettles RE, McCarty DE, Corey GR, Li J, Sexton DJ. An evaluation of the Duke criteria in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1997; **25**(6): 1401-3.
80. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2000; **30**(4): 633-8.
81. Leitman M, Dreznik Y, Tyomkin V, Fuchs T, Krakover R, Vered Z. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; **13**(4): 330-8.
82. Gotsman I, Meirovitz A, Meizlish N, Gotsman M, Lotan C, Gilon D. Clinical and echocardiographic predictors of morbidity and mortality in infective endocarditis: the significance of vegetation size. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2007; **9**(5): 365-9.
83. Martin-Davila P, Navas E, Fortun J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: The importance of vegetation size. *American Heart Journal* 2005; **150**(5): 1099-106.
84. Moroni E, Antinori. *Malattie Infettive*. 8 ed: Edra-Masson; 2014.
85. Netzer RO, Altwegg SC, Zollinger E, Tauber M, Carrel T, Seiler C. Infective endocarditis: determinants of long term outcome. *Heart (British Cardiac Society)* 2002; **88**(1): 61-6.
86. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis - Results of a 1-year survey in France. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2002; **288**(1): 75-81.
87. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults - Risk classification for mortality. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2003; **289**(15): 1933-40.
88. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; **109**(14): 1745-9.
89. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, et al. Repeat infective endocarditis: Differentiating relapse from reinfection. *Clinical Infectious Diseases* 2005; **41**(3): 406-9.

90. Moss R, Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart (British Cardiac Society)* 2003; **89**(5): 577-81.
91. Ortiz-Bautista C, Lopez J, Garcia-Granja PE, et al. Current profile of infective endocarditis in intravenous drug users: The prognostic relevance of the valves involved. *International journal of cardiology* 2015; **187**: 472-4.
92. Rabkin DG, Mokadam NA, Miller DW, Goetz RR, Verrier ED, Aldea GS. Long-term outcome for the surgical treatment of infective endocarditis with a focus on intravenous drug users. *The Annals of thoracic surgery* 2012; **93**(1): 51-7.
93. Scudeller L, Badano L, Crapis M, Pagotto A, Viale P. Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. *Archives of internal medicine* 2009; **169**(18): 1720-3.
94. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012; **40**(5): 527-35.
95. Ho HH, Siu CW, Yiu KH, Tse HF, Chui WH, Chow WH. Prosthetic valve endocarditis in a multicenter registry of Chinese patients. *Asian cardiovascular & thoracic annals* 2010; **18**(5): 430-4.
96. Carugati M, Bayer AS, Miro JM, et al. High-Dose Daptomycin Therapy for Left-Sided Infective Endocarditis: a Prospective Study from the International Collaboration on Endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013; **57**(12): 6213-22.
97. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New England Journal of Medicine* 2006; **355**(7): 653-65.
98. Moise PA, Amodio-Groton M, Rashid M, et al. Multicenter evaluation of the clinical outcomes of daptomycin with and without concomitant beta-lactams in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and mild to moderate renal impairment. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013; **57**(3): 1192-200.
99. Sousa C, Botelho C, Rodrigues D, Azeredo J, Oliveira R. Infective endocarditis in intravenous drug abusers: an update. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2012; **31**(11): 2905-10.

**Ringraziamenti:**

Ringrazio Anto, perché a forza di credere in me mi ci ha fatto credere anche a me (un pochino).

Ringrazio Vale, perché il biglietto che le ho scritto quando a malapena sapevo scrivere è ogni giorno più vero, perché c'è sempre stata e sempre ci sarà, nonostante i mille chilometri che da troppo tempo ci separano e perché potrei continuare all'infinito a scrivere i perché.

Ringrazio i Draghi, perché senza di loro, davvero, non sarei qui adesso.

Ringrazio i miei Genitori, che non mi hanno mai fatto mancare niente e mi hanno portata a diventare quello che sono.

Ringrazio Istanbul, perché mi ha insegnato che il Mondo è così pieno di cose da vedere e persone da incontrare che niente potrà mai essere banale.

Ringrazio Gigi, perché è stato più un padre che un maestro di musica.

E soprattutto ringrazio tutti quelli che, in un modo o nell'altro, mi hanno accompagnata almeno per una parte del cammino, facendomi crescere giorno dopo giorno, passo dopo passo.